



HAL
open science

Étude des corrélats neurophysiologiques de la pleine conscience : intérêt pour le Trouble de Stress Post-Traumatique

Jean-Baptiste Billaud

► **To cite this version:**

Jean-Baptiste Billaud. Étude des corrélats neurophysiologiques de la pleine conscience : intérêt pour le Trouble de Stress Post-Traumatique. Ingénierie biomédicale. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPAST050 . tel-03249616

HAL Id: tel-03249616

<https://theses.hal.science/tel-03249616>

Submitted on 4 Jun 2021

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

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

Étude des corrélats neurophysiologiques de la pleine conscience : Intérêt pour le Trouble de Stress Post-Traumatique

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°575 : electrical, optical, bio : physics and engineering (EOBE)
Spécialité de doctorat : Imagerie et Physique médicale
Unité de recherche : Université Paris-Saclay, CEA, CNRS, INSERM, Laboratoire
d'Imagerie Biomédicale Multimodale Paris Saclay, 91401, Orsay, France.
Réfèrent : Faculté des sciences d'Orsay

Thèse présentée et soutenue à l'École du Val-de-Grâce, Paris,
le 6 mai 2021, par

Jean-Baptiste BILLAUD

Composition du jury

Vincent LEBON Professeur (PU-PH), Université Paris-Saclay	Président
Véronique DESCHODT-ARSAC Professeur, Université de Bordeaux	Rapporteur & Examinatrice
Chantal DELON-MARTIN PhD-HDR, Université Grenoble Alpes	Rapporteur & Examinatrice
Michel-Ange AMORIM Professeur, Université Paris-Saclay	Examineur
Arnaud ATTYE MD, CHU Grenoble Alpes	Examineur
Florence ROBIN MD-PhD, centre médical C. Claudel - Palaiseau	Examinatrice
Luc DARRASSE Directeur de recherche, Université Paris-Saclay	Directeur de thèse
Marion TROUSSELARD Directrice de recherche, Institut de Recherche Biomédicale des Armées	Co-directrice de thèse
Denis DUCREUX Ex-Professeur (PU-PH), BrainAnalyze	Ex-directeur de thèse

La vie sans musique est tout simplement une erreur, une fatigue, un exil.

Friedrich Nietzsche

Remerciements

Nombreuses sont les personnes qui ont contribué de près ou de loin à cette grande aventure que fut cette thèse de sciences sous la tutelle du Service de Santé des Armées.

Tout d'abord, je tiens à saluer Denis Ducreux, mon mentor dans le monde de l'IRM fonctionnelle, notre aventure a commencé en 2015 lorsque je suis arrivé dans le service de Neuroradiologie comme jeune physicien médical impétrant. À tes côtés, mes connaissances en imagerie sont passées de la théorie à la pratique et j'ai pu découvrir le vaste monde de la connectivité cérébrale.

Un grand merci à Marion Trousselard, véritable maître d'œuvre de cette thèse. Dès nos premiers échanges, tu as été enthousiasmée par la thématique de recherche que je te proposais. Tout au long de la thèse, de la recherche de financements à la rédaction, tu as été un soutien infailible, trouvant sans cesse des solutions aux nombreuses difficultés qui s'accumulaient. Tu as eu la très lourde tâche de m'initier à la psychométrie, science humaine aux antipodes de la physique. C'est également avec beaucoup de patience et de bienveillance que tu m'expliquais certaines règles de l'institution militaire...merci également de m'avoir fait découvrir la Variabilité du Rythme Cardiaque, domaine qui m'était totalement inconnu jusque-là. Travailler sous ta direction fut extrêmement enrichissant tant sur le plan humain que sur le plan scientifique.

Merci à mes chers amis doctorants de l'IRBA, Mégane, Charles, Célia et Emma ainsi qu'à l'ensemble des membres de l'unité de Neurophysiologie du Stress et du service de Neuroradiologie.

Je remercie particulièrement le Dr Stéphane Guétin de Music-Care, l'équipe du Centre de Recherche Clinique du CHU de Bicêtre ainsi que l'équipe du service de psychiatrie du CHU Tenon pour leur aide extrêmement précieuse dans la mise en place et la réalisation de mon protocole TRACER. J'espère de tout cœur que cette recherche pourra être menée à terme malgré tous les revers administratifs, sanitaires et cliniques auxquels nous avons fait face.

Je tiens bien sûr à remercier mes amis, ma famille et surtout mon frère, Pierre-Côme, source d'inspiration et véritable point de départ de cette aventure militaire.

Bien que sur le plan scientifique la musique n'ait pas pu être plus présente, elle a cependant joué un rôle fondamental dans cette thèse. En effet, l'écriture de ce manuscrit a été accompagnée d'environ un millier d'heures d'écoute, la musique iranienne fut majoritaire, aussi bien classique (Mohammad Reza Lotfi, Shahram Nazeri) que contemporaine (Mohammad Shams, Homayoun Shadjarian, Alireza Ghorbani) ou pop (Gougoush, Hayedeh). Un merci du fond du cœur à tous ces artistes pour leur art, principale source d'inspiration et de régulation émotionnelle.



ÉCOLE DU VAL DE GRÂCE

À Monsieur le médecin général Eric-Marie KAISER

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Officier de l'ordre national de la Légion d'honneur

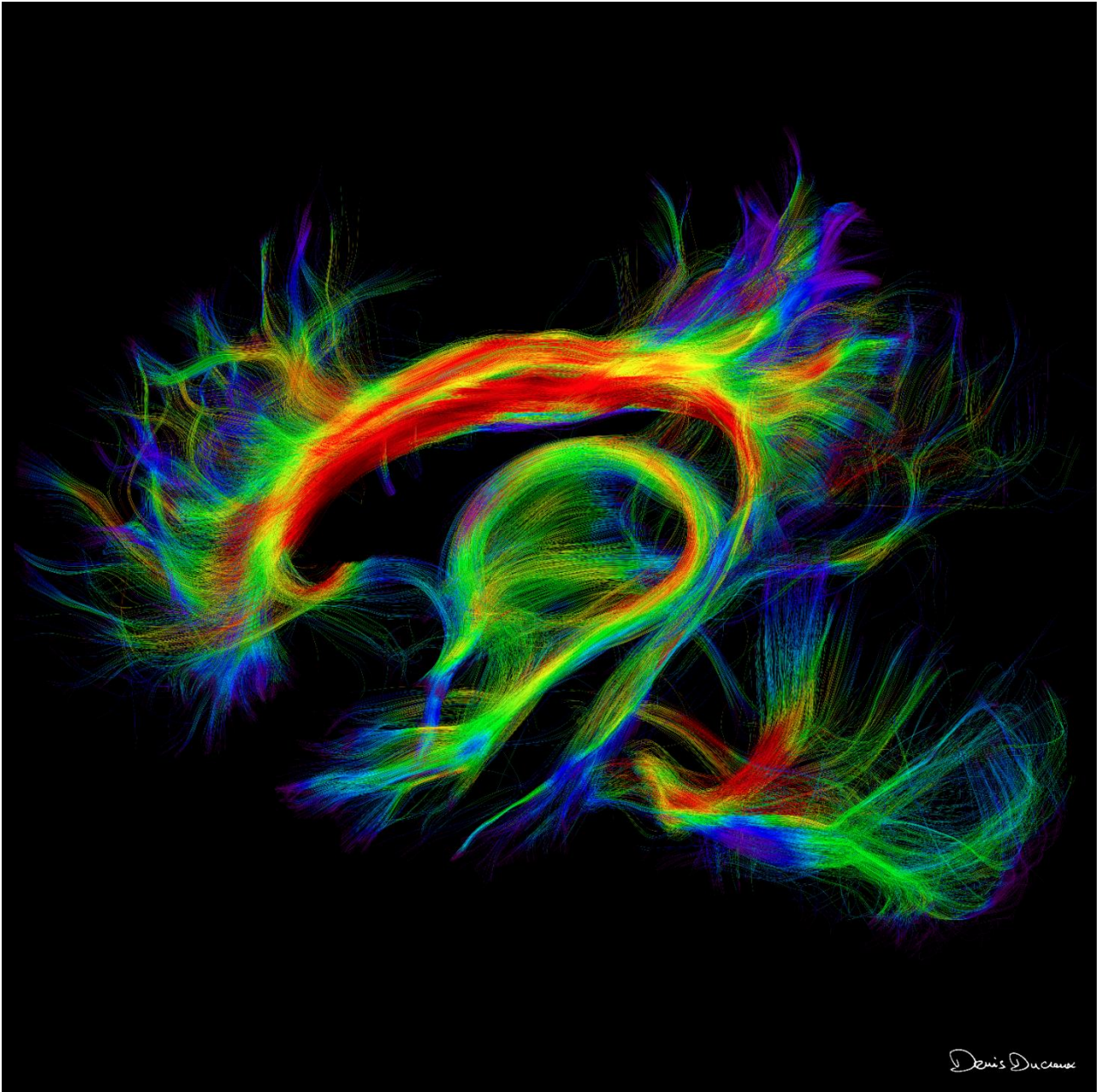
Commandeur de l'ordre national du Mérite

Chevalier de l'ordre des Palmes académiques

Collaborations



Étude des corrélats neurophysiologiques de la pleine conscience : Intérêt pour le Trouble de Stress Post-Traumatique



Aspirant Jean-Baptiste BILLAUD
Volontaire du Service de Santé des Armées

-

Institut de Recherche Biomédicale des Armées
Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay, spécialité Imagerie et physique médicale

Résumé

Étude des corrélats neurophysiologiques de la pleine conscience : Intérêt pour le Trouble de Stress Post-Traumatique.

Le Trouble de stress post-traumatique (TSPT) est un trouble se développant à la suite d'une confrontation avec une situation traumatisante. La régulation émotionnelle est au cœur des actions de prévention de ce trouble de l'adaptation. Son étude est le fil conducteur de ce travail doctoral au carrefour des neurosciences, de la psychologie, et de l'ingénierie biomédicale.

Plus précisément, cette thèse se consacre à caractériser un fonctionnement psycho-cognitif particulier, la disposition de pleine conscience (ou disposition *mindful*) qui a été associée à une régulation émotionnelle protectrice pour la santé, notamment pour le TSPT. Elle vise à explorer des biomarqueurs nerveux central (SNC) et autonome (SNA) de la disposition *mindful* pour mieux appréhender la régulation émotionnelle. Pour répondre à cet objectif, trois études se sont attachées à évaluer des marqueurs classiques extraits du SNC et du SNA, à travers l'analyse respective du signal cérébral (IRM-f) et du signal cardiaque (ECG-VRC (Variabilité du Rythme Cardiaque)) et à les compléter par des marqueurs innovants (connectivité cérébrale pseudo-effective) et émergents (entropie cardiaque (signal VRC)).

Notre premier protocole étudie les bénéfices psychophysologiques de la relaxation en fonction de la disposition *mindful* chez le sujet sain. Trois séances de relaxation de 20 min (musicothérapie, auto-hypnose, posture) ont été comparées à un repos physiologique. Deux profils psychologiques (résilient et vulnérable) ont pu être identifiés à partir des mesures précédentes chaque séance de relaxation. En termes de bénéfices, seule la posture tend à avoir un effet supérieur aux autres. Quel que soit le profil psychologique, les sujets affichent un état de relaxation subjectif à l'issue de chaque séance de relaxation. Les profils diffèrent sur le plan physiologique, le groupe résilient est stable, le groupe vulnérable associe une augmentation du rythme cardiaque et une diminution de l'entropie. Notre second protocole explore, au repos, les corrélats cognitivo-neurologiques de la disposition *mindful*. Les données confirment une meilleure régulation émotionnelle explicite pour les sujets hauts en *mindfulness* sans isoler une connectivité pseudo-effective différente pour les connectomes étudiés entre les sujets hauts et bas en *mindfulness*. Notre troisième protocole étudie la VRC au repos en fonctions de la disposition *mindful* et du statut sain-TSPT. Un niveau élevé d'entropie cardiaque apparaît comme un biomarqueur périphérique d'intérêt du fonctionnement *mindful* et du TSPT. L'entropie cardiaque ouvre de nouvelles hypothèses mécanistiques pour appréhender les difficultés d'adaptation dans le TSPT.

Ce travail de thèse a permis de mieux comprendre certains mécanismes neurologiques, psychologiques et physiologiques de la régulation émotionnelle par le biais de la relaxation et de la disposition *mindful*. Ils ont permis de mieux caractériser des biomarqueurs d'intérêt pour l'étude de la régulation émotionnelle dans le TSPT et des bénéfices des interventions à tester. Ces marqueurs sont en cours d'évaluation dans le cadre du dernier protocole de ce travail qui vise à étudier la modulation des émotions par la musicothérapie dans le TSPT par le biais de l'exploration de la connectomique et de la VRC (protocole TRACER).

Mots clés : TSPT, disposition *mindful*, Musicothérapie, régulation émotionnelle, biomarqueurs

Abstract

Study of neurophysiological correlates of mindfulness: Interest in Post-Traumatic Stress Disorder.

Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a disorder that develops following a confrontation with a traumatic situation. Emotional regulation is at the heart of actions to prevent this adjustment disorder. Its study is the main thread of this doctoral work at the crossroads of neurosciences, psychology, and biomedical engineering.

More specifically, this thesis is devoted to characterizing a particular psycho-cognitive functioning, the Dispositional Mindfulness, which has been associated with protective emotional regulation for health, particularly for PTSD. It aims to explore central nervous system (CNS) and autonomic (ANS) biomarkers of the mindful disposition to better understand emotional regulation. In order to meet this objective, three studies were conducted to evaluate classical markers extracted from the CNS and ANS, through the respective analysis of the brain signal (fMRI) and the cardiac signal (ECG-HRV (Heart Rate Variability)) and to complete them with innovative (pseudo-effective brain connectivity) and emerging (cardiac entropy) markers.

Our first protocol studies the psychophysiological benefits of relaxation according to the mindfulness of the mindfulness disposition in healthy subjects. Three 20-minute relaxation sessions (music therapy, self-hypnosis, posture) were compared to physiological rest. Two psychological profiles (resilient and vulnerable) could be identified from the measurements preceding each relaxation session. In terms of benefits, only posture tended to have a greater effect than the others. Regardless of the psychological profile, the subjects showed a subjective state of re-axation after each relaxation session. The profiles differ on a physiological level, the resilient group is stable, the vulnerable group associates an increase in heart rate and a decrease in cardiac entropy. Our second protocol explores, at rest, the cognitive-neurological correlates of the mindfulness disposition. The data confirm a better explicit emotional regulation for high mindfulness subjects without isolating a different pseudo-effective connectivity for the studied connectomes. Our third protocol investigates HRV at rest as a function of mindfulness disposition and healthy PTSD status. A high level of HRV signal entropy appears to be a peripheral biomarker of interest for mindfulness and PTSD. HRV signal entropy opens up new mechanistic hypotheses for understanding adaptation difficulties in PTSD.

This thesis work has led to a better understanding of certain neurological, psychological, and physiological mechanisms of emotional regulation through relaxation and mindfulness. It has allowed us to better identify biomarkers of interest for the study of emotional regulation in PTSD and to study the benefits of the interventions to be tested.

These markers are being evaluated in the last protocol of this work which aims to study the modulation of emotions by music therapy in PTSD through the exploration of connectomics and HRV (TRACER protocol).

Keywords: PTSD, mindfulness disposition, music therapy, emotional regulation, biomarkers

Valorisation scientifique

Articles :

Belrose, Célia, Anais Duffaud, Elsa Rakotoarison, Catherine Faget, Philippe Raynaud, Frédéric Dutheil, Léa Boyer, Jean-Baptiste Billaud, et Marion Trousselard. 2020. « Neurological Soft Signs and Post-Traumatic Stress Disorder: A Biomarker of Severity? » *Frontiers in Psychiatry* 11 (octobre) : 533662. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.533662>.

Posters :

T-704: How brain network topology shapes neural responses according to mindfulness disposition? JB. Billaud, D. Ducreux, M. Trousselard. 2019 OHBM annual meeting – Rome, Italy.

Communications orales :

Réunion mensuelle de l'unité NPS (IRBA) ; Janvier 2018 et Avril 2019.

Institut de Recherche Biomédicale des Armées ; Journée des doctorants ; 2017, 2018, 2019.

BioMaps-IR4M ; Journée des doctorants ; 2019.

Staff du service de Psychiatrie de l'hôpital Tenon-APHP ; 2020.

Enseignements :

UE Physique Fondamentale (Semestre 1), IFMEM-APHP, année universitaire 2017-2018.

Cours d'imagerie fonctionnelle (Semestre 5), IFMEM-APHP, année universitaire 2017-2018.

Rayonnements ionisants : bases physiques, effets biologiques, évaluation de la dose ; journée de formation continue des manipulateurs radio, IFMEM-APHP, année universitaire 2017-2018.

Volontariat expérimental :

Protocol PERCAF - NCT03859882 : étude contrôlée multicentrique visant à évaluer l'effet de la caféine sur les performances mentales pendant un protocole de privation de sommeil.

Sommaire

REMERCIEMENTS	I
COLLABORATIONS	III
RÉSUMÉ	V
ABSTRACT	VI
VALORISATION SCIENTIFIQUE	VII
SOMMAIRE	VIII
TABLE DES ILLUSTRATIONS	XIV
TABLE DES TABLEAUX	XVIII
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XX
PRÉAMBULE	1
CONTEXTE DE LA RECHERCHE	4
ÉTAT DE L'ART	8
PARTIE I. LE TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE	9
1. LE TSPT : UNE PATHOLOGIE DE L'ADAPTATION	10
1.1. Du traumatisme à la dysrégulation émotionnelle	11
1.1.1. Définition	11
1.1.2. Les difficultés de régulation émotionnelle dans le TSPT	11
1.1.3. Le rôle fondamental du système nerveux autonome : cadres théoriques	13
1.2. Les anomalies neurobiologiques dans le TSPT	16
1.2.1. Une réaction de stress inadaptée	16
1.2.2. Un excès de réactivité cérébrale	17
1.2.3. Une dysmodulation fonctionnelle cérébrale	17
1.2.4. Le rôle possible du BDNF	18
1.3. Les biomarqueurs de la dérégulation émotionnelle	18
1.3.1. Variabilité du Rythme Cardiaque	18
1.3.2. Imagerie cérébrale fonctionnelle	19
1.3.3. Les biomarqueurs centrés sur les réseaux cérébraux	19
2. LA PRISE EN CHARGE DU TSPT	25

2.1. La Pharmacothérapie, un large éventail de psychotropes	26
2.2. Les pratiques psychothérapeutiques centrées sur le trauma	27
2.2.1. Thérapies cognitivo-comportementales (TCC).....	27
2.2.2. EMDR	28
2.2.3. Thérapies émergentes	29
2.3. Efficacité des prises en charge	30
3. VIVRE AVEC UN TSPT	31
3.1. Des difficultés au quotidien mal systématisées	32
3.2. Qualité de vie et handicap psychique acquis ?.....	33
3.3. Les techniques d'aide au quotidien ?	34
3.3.1. La cohérence cardiaque	35
3.3.2. La méditation transcendantale	35
3.3.3. L'art-thérapie et la musicothérapie	36
4. LA PLEINE CONSCIENCE, UN FACTEUR DE PRÉVENTION DU TSPT	39
4.1. Prévention du TSPT	40
4.1.1. Prévention primaire	40
4.1.2. Prévention secondaire	41
4.1.3. Prévention tertiaire et quaternaire.....	41
4.2. La pleine conscience.....	42
4.2.1. Mindfulness : de la méditation aux interventions (MBI)	42
4.2.2. Disposition mindful	43
4.2.3. Caractérisation psychologique de la DM	43
4.2.4. Caractérisation neurofonctionnelle de la DM.....	44
4.2.5. Caractérisation physiologique de la DM	44
4.3. Pleine conscience et prévention du TSPT	45
4.3.1. La DM, un facteur protecteur du TSPT.....	45
4.3.2. Bénéfices de la méditation mindful	46
4.4. Difficultés de mise en œuvre chez le TSPT	47
5. LA MUSICOTHÉRAPIE : UN OUTIL D'AIDE À LA RÉGULATION ÉMOTIONNELLE DANS LE TSPT ?	48
5.1. Définition	49
5.2. Musique, émotions et réactions neurologiques.....	49
5.3. La musicothérapie et la dysrégulation émotionnelle	50
5.4. Musicothérapie et TSPT.....	50
PARTIE II. MÉTHODOLOGIES POUR L'ÉTUDE DE LA CONNECTIVITÉ CÉRÉBRALE	53
1. DE L'IRM-F À LA CONNECTIVITÉ CÉRÉBRALE	54
1.1. Enregistrement de l'activité cérébrale et paradigme expérimental	55
1.2. Une double approche de l'intégration fonctionnelle	56

2. ANALYSE DE LA CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE	57
2.1. Seed-Based Connectivity Measures	58
2.1.1. SBC	58
2.1.2. mSBC	58
2.1.3. wSBC	59
2.1.4. gPPI	59
2.2. ROI-to-ROI measures	59
2.3. Mesure de réseaux (Voxel-Level Connectivity)	59
2.3.1. Intrinsic connectivity contrast (ICC)	60
2.3.2. Global Correlation (GCOR)	60
2.3.3. Local Correlation (LCOR)	60
2.3.4. Independent Component Analyses (group-ICA)	60
3. ANALYSE DE LA CONNECTIVITÉ EFFECTIVE	61
3.1. Modèle à équations structurelles (SEM)	62
3.2. Modèle de causalité dynamique (DCM)	63
3.2.1. Introduction	63
3.2.2. Formalisme mathématique	63
3.3. Granger Causality mapping (GCM)	66
3.3.1. Modèle de Roebreck	66
3.3.2. Modèle de Deshpande	68
4. L'IRM F DE REPOS, DE LA SÉGRÉGATION À LA L'INTERACTION FONCTIONNELLE	70
4.1. Les Réseaux cérébraux spontanés - SAM	71
4.2. Analyse du signal BOLD au repos	71
4.3. Identification et classement des réseaux	72
5. ANALYSE DES RÉSEAUX (THÉORIE DES GRAPHES APPLIQUÉE AUX CONNECTOMES)	73
5.1. Mesures générales : Degré, force et coût	74
5.2. Mesures de la ségrégation fonctionnelle	75
5.3. Mesures de l'intégration fonctionnelle	75
5.4. Small-world brain connectivity	76
5.5. Mesures de centralité	76
6. MÉTHODOLOGIE ET INTÉRÊT DE LA CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE DYNAMIQUE (DFC)	78
6.1. De l'analyse statique à l'analyse dynamique	79
6.2. Méthodes d'analyse de la DFC	79
6.2.1. Analyse par fenêtre glissante	80
6.2.2. Analyse temps-fréquence	80
6.2.3. ICA	80

6.3. Utilisation de la DFC dans l'étude de troubles psychiatriques	81
PARTIE III. MÉTHODOLOGIES POUR L'ÉTUDE DU SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE	84
1. LA VRC : UNE MESURE REFLÉTANT L'ACTIVITÉ DU SNA	85
1.1. Système nerveux Autonome (SNA)	86
1.2. Du SNA au signal VRC	87
1.3. Mesures dans le domaine temporel.....	89
1.3.1. Variables directement dérivées du signal de la VRC	89
1.3.2. Variables dérivées de la différence entre les intervalles RR	89
1.4. Mesures dans le domaine fréquentiel.....	90
1.4.1. Bande des ultras basses fréquences (ULF band ; ≤ 0.0033 Hz)	90
1.4.2. Bande des très basses fréquences (VLF band ; 0.0033–0.04 Hz)	90
1.4.3. Bande des basses fréquences (LF band ; 0.04–0.15 Hz).....	90
1.4.4. Bande des hautes fréquences (HF band ; 0.15–0.40 Hz).....	90
2. MESURES NON-LINÉAIRES.....	91
2.1. Entropie	92
2.1.1. Entropie approximative	92
2.1.2. Sample et Multiscale entropy	93
2.2. Analyses fractales et dynamiques	97
2.2.1. Fractales : définition et mesures.....	97
2.2.2. Analyse fractale des séries temporelles.....	98
2.2.3. Multifractal Detrended Fluctuation Analysis, MFDFA.....	99
2.3. Index de Poincaré	100
2.4. Largest Lyapunov Exponent (LE).....	101
2.5. Applications à l'étude du SNA en psychiatrie.....	102
PROBLÉMATIQUE	105
ÉTUDES EXPÉRIMENTALES.....	109
PARTIE IV. ÉTUDE DES CARACTÉRISTIQUES PHYSIOLOGIQUES D'UN ÉTAT DE RELAXATION	110
1. PROTOCOLE DE RECHERCHE.....	111
1.1. Introduction et objectifs.....	112
1.2. Hypothèses.....	112
1.3. Matériel et méthode	112
1.3.1. Population.....	112
1.3.2. Design expérimental	113
1.3.3. Modalités de relaxation étudiées	113
1.3.4. Évaluation psychologique	115
1.3.5. Électrophysiologie.....	116
2. RÉSULTATS	119

2.1. Caractéristiques psychologique et socio-démographique	120
2.2. Différence entre les groupes avant relaxation	121
2.3. Effets de la relaxation	124
3. DISCUSSION	127
PARTIE V. DISPOSITION MINDFUL ET FONCTIONNEMENT CÉRÉBRAL	131
1. PROTOCOLE DE RECHERCHE.....	132
1.1. Introduction.....	133
1.2. Objectif et hypothèses	134
1.3. Matériel et méthode	134
1.3.1. Population.....	134
1.3.2. Design expérimental	134
1.3.3. Évaluation psychologique	135
1.3.4. Acquisition des données d'imagerie	136
1.3.5. IRM-f et analyse de la connectivité.....	137
1.3.6. Variables issues de l'analyse des réseaux	141
1.3.7. Analyses statistiques.....	143
2. RÉSULTATS	144
2.1. Caractéristiques socio-démographiques	145
2.2. Caractérisation psychologique	145
2.3. Variables de connectivité	149
2.3.1. Modèle testé.....	149
2.3.2. Fatigabilité	150
2.3.3. Asynchronie	152
2.3.4. Efficacité potentielle	152
2.3.5. Connectivité fonctionnelle et force des réseaux.....	153
3. DISCUSSION	155
PARTIE VI. DISPOSITION MINDFUL, TSPT ET BIOSIGNAL CARDIAQUE	162
1. MÉTA-ANALYSE DE LA VARIABILITÉ DU RYTHME CARDIAQUE.....	163
1.1. Justification	164
1.2. Enregistrements ECG et VRC	164
1.3. Psychométrie.....	164
2. RÉSULTATS	165
2.1. Caractérisation de la disposition mindful.....	166
2.1.1. Sujets sains.....	166
2.1.2. Sujets TSPT	170
2.2. Caractérisation psychophysiological du TSPT	173

2.2.1. Caractéristiques sociodémographiques	173
2.2.2. Caractéristiques psychométriques et physiologiques	174
3. DISCUSSION	177
PARTIE VII. ÉTUDE TRACER	183
1. PROTOCOLE DE RECHERCHE	184
1.1. État de l'art	185
1.2. Objectifs	186
1.3. Hypothèses	187
2. MATÉRIEL ET MÉTHODES	188
2.1. Type d'étude	189
2.2. Critères de sélection	189
2.2.1. Patients TSPT	190
2.2.2. Témoins	191
2.3. Critères d'évaluation	191
2.4. Déroulement de l'étude	192
2.5. Variables étudiées	193
2.5.1. Variables psychologiques et psychopathologiques	193
2.5.2. Physiologie	196
2.5.3. Neuro-imagerie	197
3. POINT D'AVANCÉE DE L'ÉTUDE	201
DISCUSSION GÉNÉRALE	203
1. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS	204
2. RÉGULATION ÉMOTIONNELLE ET ENTROPIE	206
3. APPROCHE DIFFÉRENTIELLE DE LA RÉGULATION ÉMOTIONNELLE	208
4. LIMITES DU TRAVAIL	210
5. DIFFICULTÉ DES RECHERCHES TRANSDISCIPLINAIRES	211
CONCLUSION	213
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	217
ANNEXES	245
ANNEXE 1. TABLEAU RÉCAPITULATIF DE LA PHARMACOLOGIE POUR LA PRISE EN CHARGE DU TSPT	246
ANNEXE 2. LISTE DES RÉSEAUX PROPOSÉS PAR CONN	250
ANNEXE 3. FORMULAIRE DE COMPATIBILITÉ IRM	258

Table des illustrations

Figure 1: Mécanismes putatifs de régulation des clusters symptomatiques du TSPT par les MBI et leurs validation ; figure originale en anglais dans (Boyd, Lanius, et McKinnon 2018)	46
Figure 2: Schéma d'un paradigme en bloc avec une double stimulation. Les blocs E et R représentent réciproquement la stimulation avec la musique lue à l'endroit et à l'envers. (JB Billaud, D. Ducreux, 2015)	55
Figure 3: Schéma d'un paradigme évènementiel. (Hertz-Pannier et al., s. d.).....	55
Figure 4: Schéma représentatif du SEM ; Les cercles représentent la variance mesurée à partir des régions X, Y et Z. Les flèches unidirectionnelles représentent le chemin des influences de ces sources de variance les unes sur les autres, la pondération de l'influence étant donnée par β . Les flèches courbes bidirectionnelles représentent les influences résiduelles dont la taille est indiquée par ψ . (McIntosh et Gonzalez-Lima 1994)	62
Figure 5: Illustration des aprioris du DCM. Gauche : l'apriori pour un paramètre "activé" est une densité de probabilité gaussienne avec une moyenne nulle et une variance non nulle. Droite : l'apriori pour un paramètre "désactivé" a une variance nulle ou proche de zéro, ce qui signifie que l'on ne s'attend pas à ce qu'il y ait une connexion. (Zeidman et al. 2019).....	66
Figure 6: Représentation surfacique des RSNs. A, RMD. B, réseau sensorimoteur. C, réseau visuel. D, réseau du langage. E, réseau attentionnel dorsal. F, réseau attentionnel ventral. G, réseau front pariétal de contrôle. (Lee, Smyser, et Shimony 2013)	71
Figure 7: Mesures de la topologie d'un réseau. Les mesures d'intégration sont basées sur les longueurs de trajet les plus courtes (vert), tandis que les mesures de ségrégation sont souvent basées sur le nombre de triangles (bleu), mais incluent également une décomposition plus sophistiquée en modules (ovales). Les mesures de centralité peuvent être basées sur le degré du nœud (rouge) ou sur la longueur et le nombre de chemins les plus courts entre les nœuds. Les nœuds concentrateurs (noirs) reposent souvent sur un nombre élevé de chemins les plus courts et, par conséquent, ont souvent une centralité d'interdépendance élevée. Les modèles de connectivité locale sont quantifiés par des motifs de réseau (jaune), (Rubinov et Sporns 2010).	77
Figure 8: Connectivité statique vs connectivité dynamique ; (Sourty 2016)	79
Figure 9 : Les voies de communication neuronales interagissant entre le cœur et le cerveau sont responsables de la génération de la VRC. Le système nerveux cardiaque intrinsèque intègre des informations provenant du système nerveux extrinsèque et des neurites sensoriels du cœur. Les ganglions cardiaques extrinsèques situés dans la cavité thoracique ont des connexions avec les poumons et l'œsophage et sont indirectement connectés via la moelle épinière à de nombreux autres organes tels que la peau et les artères. Le nerf vague (parasymphatique) est principalement constitué de fibres afférentes (s'écoulant vers le cerveau) qui se connectent à la	

moelle, après avoir traversé le ganglion plexiforme. Crédit : Institute of HeartMath. (Shaffer, McCraty, et Zerr 2014).	86
Figure 10: Tracé ECG et ses complexes PQRST ; source : www.firstbeat.com/en/blog/what-is-heart-rate-variability-hrv/	87
Figure 11 : Le tachogramme VRC (graphe central) en tant que biofeedback visuel est un outil plébiscité dans l'entraînement à la régulation émotionnelle par cohérence cardiaque. https://www.heartmath.com/science/	88
Figure 12 : Comparaison de trois séries temporelles et de leur valeur d'entropie approximative avec Matlab	93
Figure 13: A) Série VRC d'un individu en bonne santé montrant des modèles de variabilité complexes à plusieurs échelles, le spectre de fréquences montre un modèle de mise à l'échelle de type $1/f$ (exposant $b \approx 1$) cohérent avec des corrélations à longue portée (fractales). B) Même série VRC après un mélange aléatoire des points. Le spectre plat (exposant $b \approx 0$) indique un bruit non corrélé (blanc). (Ary L Goldberger, Peng, et Lipsitz 2002)	94
Figure 14 : Séries d'intervalles interbattements cardiaques chez (a) le sujet sain (rythme sinusal), (b) le sujet avec une insuffisance cardiaque congestive (rythme sinusal), et (c) le sujet avec une arythmie cardiaque (fibrillation auriculaire) (Costa, Goldberger, et Peng 2002)	95
Figure 15 : Illustration de la procédure de coarse-graining pour un facteur 2 et 3, (M. Costa, Goldberger, et Peng 2002)	95
Figure 16 : Comparaison des valeurs de MSE sur 20 facteurs d'échelle : (a) Sujets sains (Healthy), patients avec une insuffisance cardiaque congestive (CHF) et patients avec des fibrillations auriculaires (AF) ; (b) sujets jeunes (Young) (32 ± 6 ans) et sujets âgés (Elderly) (69 ± 3 ans). (Madalena Costa, Goldberger, et Peng 2002)	96
Figure 17: Les cinq premières étapes de construction du triangle de Sierpiński ; source Wikipedia, Fractale	97
Figure 18: Influence de l'échelle graphique utilisée sur le résultat d'une analyse fractale par « box-counting », Cours de clôture quotidiens pour un seul titre de décembre 1980 à octobre 1996 ; (Pilgrim et Taylor 2018)	98
Figure 19: diagramme de Poincaré à partir d'un enregistrement de 5min (Jarosław Piskorski et Przemysław Guzik s. d.)	100
Figure 20: MSE du signal HRV en période nocturne de patients bipolaires, en fonction de la valeur du paramètre r	102
Figure 21: Modèle transdiagnostique générique des troubles psychopathologiques proposé (Monestès et Baeyens 2016)	105
Figure 22: Design général des études du travail doctoral dans le cadre du modèle transdiagnostique	107
Figure 23: schéma descriptif de la séquence en U d'hypnoalgésie transposé à la musicothérapie par le Dr S. Guétin	114

Figure 24: Notched Boxplots des caractéristiques psychométriques dispositionnelles, statistiquement différentes entre nos groupes	121
Figure 25: Caractéristiques psychométriques des groupes expérimentaux mesurées avant chaque séance de relaxation	122
Figure 26: Notched Boxplots des caractéristiques psychométriques d'état, statistiquement différentes entre nos groupes.....	122
Figure 27: Notched Boxplots des caractéristiques physiologiques, statistiquement différentes entre les groupes expérimentaux	123
Figure 28: Notched Boxplots des bénéfices physiologiques, statistiquement différents entre les groupes expérimentaux	125
Figure 29: Notched Boxplots des bénéfices psychologiques, statistiquement différents entre les groupes expérimentaux	125
Figure 30: Analyse MSE de la série RR issue d'un ECG de 24 h chez 27 sujets sains jeunes (34.5±7.3 ans), 45 sujets sains âgés (70±3.97 ans) et 43 sujets avec une insuffisance cardiaque (CHF, 55±11.6 ans). (Madalena Costa, Goldberger, et Peng 2005).....	128
Figure 31: Variations moyennes des valeurs de MSE pour chaque groupe, mesurées avant et après une séance de relaxation.	129
Figure 32: Schéma du pipeline de prétraitement des données anatomo-fonctionnelles avec Conn, (Nieto-Castanon 2020)	138
Figure 33: Représentation des régions composant le Central Autnomic Network d'après (Monroe et al. 2020). L'échelle couleur reprend l'ordre des régions listées dans le Tableau 5, sans distinction de latéralité	140
Figure 34: schéma du GLM utilisé pour les analyses de 2ème niveau en IRM fonctionnelle (Nieto-Castanon 2020).....	141
Figure 35: Notched Boxplots des caractéristiques psychologiques, statistiquement différentes entre les groupes expérimentaux : (A-C) FMI ; (C) MAIA ; (D-F) CERQ	147
Figure 36: Caractéristiques psychométriques moyennes des groupes à haute et basse disposition mindful.	148
Figure 37: schéma résumant les relations testées entre les connectomes d'intérêts et le modèle cognitif théorique de la disposition de pleine conscience.	149
Figure 38: Notched Boxplots montrant la différence de force des réseaux « Cerebellar Crus » et « Para-Cingulate Gyrus » en fonction des groupes de mindfulness.....	153
Figure 39: caractérisation psychologique des sujets à haute disposition mindful.....	157
Figure 40: schéma présentant une psychopathologie sous la forme d'un réseau composé de 4 symptômes (S) pouvant être activés par 3 évènements externes (E)	159
Figure 41: Schéma présentant la différence entre un réseau résilient et un réseau vulnérable à travers leur dynamique d'activation, source (Borsboom 2017).....	159

Figure 42: Profil psychométrique des groupes à haute et basse disposition mindful chez les sujets « sains ».....	167
Figure 43: Notched Boxplots des composantes psychométriques présentant une différence significative entre les groupes de mindfulness chez les sujets « sains ».....	168
Figure 44: Notched Boxplots de la puissance spectrale des très basses fréquences HRV en fonction des groupes de mindfulness chez les sujets « sains ».	169
Figure 45: Profil psychométrique des groupes à haute et basse disposition mindful chez les sujets TSPT.....	171
Figure 46: Notched Boxplots des composantes psychométriques présentant une différence significative entre les groupes de mindfulness chez les sujets TSPT.....	172
Figure 47: Notched Boxplots du SDNN en fonction des groupes de mindfulness chez les sujets TSPT.....	173
Figure 48: Notched Boxplots des composantes psychométriques de la mindfulness (FMI) chez les sujets « sains » et TSPT.	174
Figure 49: Notched Boxplots des index d'entropie HRV chez les sujets « sains » et TSPT..	175
Figure 50: Notched Boxplots des variables HRV temporelles et fréquentielles chez les sujets « sains » et TSPT.....	176
Figure 51: Illustration des caractéristiques multi-niveaux d'un système complexe. Extrait de la thèse (Blons 2020).....	181
Figure 52: Diagramme de flux de l'étude. MT : musicothérapie ; LA : Liste d'Attente	189
Figure 53: déroulé de l'étude TRACER	192
Figure 54: décomposition d'une visite type.....	192
Figure 55: Ratio de contraste inter-régional des structures d'intérêts en fonctions des 3 séquences, (Sudhyadhom et al. 2009).	199
Figure 56: La SNc (B) et le LC (C) en vue axiale par NM-MRI, les structures apparaissent en hypersignal (Langley et al. 2017).....	200
Figure 57: Séquence FGATIR centrée sur le LC et ROI approximatif dans les 3 plans (A) Sagittal, (B) Axial, (C et D) Coronal.....	201
Figure 58: Cette figure décrit comment les différentes échelles de temps d'exposition aux stressseurs - mois, jour, moment - sont imbriquées les unes dans les autres. En bref, l'exposition chronique. (Epel et al. 2018).	209
Figure 59: Cibles étudiées au cours de ce travail intégratif visant à explorer les relations entre la disposition mindful, les biomarqueurs périphériques et centraux de la régulation émotionnelle et l'intervention de musicothérapie pour pouvoir avancer dans la connaissance sur le TSPT et de sa prise en charge.....	215

Table des tableaux

Tableau 1: données démographiques des sujets répartis dans les groupes "vulnérable" et "Résilient" par clustering.....	120
Tableau 2: Score moyen des variables psychométriques, avant relaxation, pour chaque groupe et modalités de relaxation.....	121
Tableau 3: Score moyen des variables physiologiques, avant relaxation, pour chaque groupe et modalités de relaxation.....	124
Tableau 4: Delta (après-avant) moyen des variables physiologiques et psychométriques pour chaque groupe et modalités de relaxation.	126
Tableau 5: Coordonnées dans l'espace MNI de l'ensemble des régions définissant le CAN, d'après (Monroe et al. 2020).	139
Tableau 6: description de la population de l'étude et de sa répartition en fonction de la disposition mindful.....	145
Tableau 7: Scores moyens de psychométrie et résultat de la comparaison des groupes par t-test inter-groupe	146
Tableau 8: coefficient de régression linéaire moyen des différentes fonctions cérébrales, résultats du t-test inter-groupe.....	150
Tableau 9: classification des sujets en fonction de leur fatigabilité, comparaison des groupes par test du χ^2	151
Tableau 10: nombre moyen de pics d'asynchronie des fonctions cérébrales, résultats du t-test inter-groupe	152
Tableau 11: Valeur moyenne de la force des réseaux, résultats du t-test inter-groupe.....	154
Tableau 12: Classification des sujets sains de l'étude en fonction des données psychométriques de mindfulness.....	166
Tableau 13: description des sujets sains de l'étude en fonction des groupes de disposition mindful	166
Tableau 14: Scores moyens des composantes du MAIA et résultats du t-test inter-groupes .	167
Tableau 15: Moyennes des variables de VRC chez les sujets sains et résultats du t-test inter-groupes	169
Tableau 16: Classification des sujets TSPT de l'étude en fonction des données psychométriques de mindfulness.....	170
Tableau 17: description des sujets TSPT de l'étude en fonction des groupes de disposition mindful	170

Tableau 18: Scores moyens de la symptomatologie des sujets TSPT (PCL-5) en fonction des groupes de mindfulness	171
Tableau 19: Moyennes des variables de VRC chez les sujets TSPT et résultats du t-test inter-groupes	172
Tableau 20: Âge moyen des sujets Contrôles et TSPT	174
Tableau 21: Scores moyens des facteurs de mindfulness chez les sujets Contrôles et TSPT	175
Tableau 22: Moyennes des variables de VRC chez les sujets Contrôles et TSPT, résultats du t-test inter-groupes	175

Liste des abréviations

— A —

ApEn Approximate Entropy
ARS Arythmie respiratoire sinusale

— B —

B-DM Basse disposition mindful
BLA amygdale basolatérale

— C —

CAN Central Autonomic Network
CAPS Clinician Administered PTSD Scale
CCP Cortex Cingulaire Postérieur
CE Connectivité effective
CEN Central Executive Network
CF Connectivité Fonctionnelle
CMA amygdale centromédian
COF Cortex orbitofrontal
CPF-dl Cortex Préfrontal dorsolatéral
CPF-vm Cortex Préfrontal ventro-médian

— D —

DCM Dynamic causal modeling
DFC Dynamic fonctionnal connectivity
DM Disposition mindul
DSM ... Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

— E —

ECG Électrocardiogramme
EEG-MEG .Électro-Magnétoencéphalographie
EMDR Eye Movement Desensitization and Reprocessing
EOG Électrooculographie
EP Thérapie de l'Exposition Prolongée

— F —

FA Fraction d'anisotropie

— G —

GCM Granger Causality Mapping
GFI Gyrus frontal inférieur

— H —

H-DMhaute disposition mindful
HFhautes fréquences

— I —

index_FE Indice de complexité basé sur la Fuzzy Entropy
index_SE Indice de complexité basé sur la Sample Entropy
ISRS .Inhibiteur Spécifique de la Recapture de la Sérotonine

— L —

LCR Liquide cérébro-spinal
LFbasses fréquences

— M —

MBI Meditation based intervention
MNI Montreal Neurologique Institute
MSEMulti-Scale Entropy
MT Méditation Transcendantale

— P —

PAG substance grise périaqueducal
PCL PTSD Checklist for DSM
psddensité spectrale de puissance

— R —

RCMFE .Refined Composite Multiscale Fuzzy Entropie
RCMSERefined Composite Multiscale Sample Entropie
RMDRéseau du Mode par Défaut
RMSSDRoot Mean Square of Successive Differences
ROIRegion of interest
rs-fMRIresting-state functional-MRI
RSN Resting-state network
rTMS Stimulation Magnétique Transcrânienne répétée

— S —

SampEn Sample Entropy
SD Syndrome dissociatif
SEM Structural equation modeling
SIT Stress inoculation training
SNA Système nerveux autonome
SNAP Système Nerveux Autonome
Parasympathique
SNASSystème Nerveux Autonome
Sympathique
SNC Système nerveux central
SNDSignes Neurologiques Doux

— T —

TCC thérapies comportementales et cognitives
centrées sur le traumatisme
TR Temps de répétition
TSA Trouble de Stress Aigu
TSPT Trouble de Stress Post-Traumatique

— V —

VAR Vecteur autorégressif
VLF très basses fréquences
VRC Variabilité du Rythme Cardiaque

Préambule

De l'« Étude de la modulation des émotions par la musicothérapie dans le Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT) par l'exploration du métabolisme cérébral et de la connectomique : détermination de l'intérêt de la musicothérapie dans la prise en charge des TSPT – étude TRACER » à l'« Étude des corrélats neurophysiologiques de la pleine conscience : intérêt pour le Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT) ».

Étudier par imagerie cérébrale fonctionnelle, les bénéfices de la musicothérapie pour le TSPT était l'objectif motivant mon travail de doctorat. Mon recrutement comme volontaire du service de santé des armées pour m'atteler à ce travail m'offrait un cadre cohérent au regard de l'importance de la pathologie traumatique en milieu militaire et du besoin d'enrichir les prises en charge. Cette question précise croisait ma passion pour la musique, ma fascination pour la beauté du cerveau en fonctionnement et mon cursus de formation de physicien biomédical.

Force est de constater que ce travail doctoral ne fut pas « un long fleuve tranquille » et que mes capacités d'adaptation ont été mises à dure épreuve.

Au cours de ces cinq années de travail, j'ai été confronté à différents obstacles qui ont réorienté mon travail. Parmi eux, trois obstacles majeurs rendent compte de cette réorientation et permettent de suivre le cheminement de recherche que j'ai eu à faire. Le 1^{er} fut le changement d'IRM, prévu en mai 2017 soit aux deux tiers de ma première année. Cela m'a conduit à m'engager sur une première étude visant à mieux caractériser l'impact psychophysiologie d'une séance de musicothérapie chez le sujet sain en fonction de sa disposition de pleine conscience. J'ai alors dû découvrir les concepts et modèles de la psychologie de la santé centrés sur la pleine conscience et m'approprier les méthodologies d'analyse du biosignal cardiaque. Le 2^{ème} obstacle majeur fut les 24 mois de délai qu'il a fallu attendre pour obtenir les autorisations de recherche interventionnelle sur la personne humaine (RIPH 2) nécessaires à la mise en œuvre de l'étude TRACER. Cet important délai, dû à la fois à des contraintes administratives civiles et militaires, m'a obligé à poursuivre mon travail à partir de données existantes dans le laboratoire. La question des corrélats neurophysiologiques de la pleine conscience est devenue le fil conducteur de mon travail.

Cette réorientation n'est pas sans lien avec mon objectif premier, la pleine conscience est considérée comme un facteur de prévention du TSPT et son développement par des interventions basées sur la méditation est de plus en plus utilisé dans la prise en charge du TSPT. Au-delà du TSPT, les mécanismes sous-tendant les bénéfices de la pleine conscience sur la santé croisent ceux de la musicothérapie : ces deux modalités de prise en charge visant l'amélioration de la régulation des émotions par un renforcement du système nerveux autonome parasympathique.

Enfin, peu de temps après l'obtention des autorisations de recherche pour le protocole TRACER, la crise sanitaire et le confinement se sont imposés, ralentissant si ce n'est stoppant les inclusions.

À ce jour l'étude TRACER en est à son début et se poursuit au lent rythme des inclusions de patients. En conséquence, mon travail doctoral se propose donc de répondre à des objectifs différents, mais en lien avec les objectifs initiaux. Il apporte des prérequis pour l'étude TRACER que ce soit en matière de cadre théorique, de développements techniques et d'analyse du signal.

Contexte de la recherche

Il existe un besoin de mieux appréhender les mécanismes de dérégulation émotionnelle dans le Trouble de Stress Post-Traumatique afin de caractériser des biomarqueurs de sévérité, d'améliorer le pronostic, mais aussi de suivre les bénéfiques thérapeutiques des traitements utilisés.

Le cadre de la régulation émotionnelle est un enjeu majeur de la compréhension de l'adaptation/désadaptation de l'individu à son environnement. Les enjeux théoriques sous-jacents sont tels qu'aucun modèle intégratif du développement de la régulation émotionnelle et de la régulation émotionnelle *per se* n'est disponible à ce jour. Force est de constater au contraire qu'il existe dans la littérature de nombreuses conceptions, souvent diamétralement opposées ; ainsi en est-il notamment de la position interpersonnelle rencontrée dans le champ de la psychologie du développement, de la position intrapersonnelle, où la prise en compte des processus cognitifs domine, mais également de la position neurophysiologique qui s'attache à identifier les corrélats mécanistiques (biomarqueurs) de ce que le sujet exprime émotionnellement.

Le cadre des biomarqueurs est par ailleurs un enjeu de santé en ce qu'il vise à développer et valider des méthodes objectives, rapides et sensibles permettant de cibler les sujets à prendre à charge avec plusieurs niveaux d'action : dépister en prévention primaire, diagnostiquer en prévention secondaire et prédire à tous les niveaux de la prévention. Le terme de biomarqueur caractérise un paramètre quantitatif, objectivement mesurable, et susceptible de servir d'indicateur évaluant un processus physiologique normal, ses modifications pathologiques, et/ou la réponse pharmacologique secondaire à un traitement (L. Zhang et al. 2009). Dans le cadre du TSPT, les données d'imagerie fonctionnelle et de connectomique sont des candidats pertinents pour mieux appréhender la sévérité fonctionnelle et l'efficacité de prises en charge, qu'elles soient pharmacologiques ou psychologiques. Pour autant, ces marqueurs posent des défis à la fois sur le plan des modalités de recueil (techniques et paradigmatiques) et d'analyse, qu'il convient de considérer dans l'interprétation des résultats de la littérature.

Ce travail est construit en quatre parties : état de l'art, problématique et parties expérimentales, et discussion. L'état de l'art comprend trois parties. La première partie s'attache à présenter le trouble de stress post-traumatique (TSPT) en soulignant le rôle de la régulation émotionnelle dans l'évolution de cette pathologie. Elle présente deux biomarqueurs d'intérêt de l'étude de la dérégulation émotionnelle dans le TSPT : la variabilité du rythme cardiaque et l'activation des réseaux cérébraux. Elle développe ensuite les prises en charge validées existantes du TSPT en soulignant que ces prises en charge ne permettent pas une guérison pour un nombre non négligeable de patients. Ce constat pose le TSPT comme une maladie chronique pour certains patients. Il conduit à questionner le quotidien des patients en termes de qualité de vie et les modalités d'intervention pour enrichir les prises en charge disponibles. Il existe un réel besoin de réfléchir aux modalités d'améliorer le quotidien des patients et donc de disposer de biomarqueurs pertinents pour évaluer les bénéfiques des interventions visant à améliorer le quotidien des patients. Une description de quelques approches complémentaires visant la régulation émotionnelle est proposée, notamment les approches utilisant la musique. La discussion des

mécanismes par lesquels ces approches pourraient être pertinentes souligne un mode de fonctionnement singulier qui caractérise une régulation émotionnelle efficace en situation de stress : le fonctionnement en pleine conscience (ou fonctionnement *mindful*). L'objet de la deuxième partie est de présenter le fonctionnement en pleine conscience et son amélioration par des exercices de méditation. Le fonctionnement en pleine conscience est associé à une meilleure variabilité du rythme cardiaque et un fonctionnement singulier des réseaux cérébraux qu'il met en jeu, notamment au repos. L'intérêt de ce fonctionnement est discuté dans le cadre de la prévention du TSPT au regard des données de la littérature, et ce, en séparant les bénéfices du fonctionnement en pleine conscience, *per se*, des bénéfices des programmes visant à augmenter le niveau de pleine conscience et la régulation émotionnelle par la méditation. Pour autant, la pratique des programmes de méditation est difficile au quotidien, au regard des symptômes de la maladie traumatique. Ce constat appelle à considérer des pratiques alternatives pour le développement du fonctionnement en pleine conscience dans le TSPT. Parmi les candidats existants, l'utilisation des interventions de musicothérapie, en complément des traitements validés pourrait constituer une aide pour développer la pleine conscience, améliorer la régulation émotionnelle, et, *in fine*, la qualité de vie. L'évaluation des bénéfices de cette approche nécessite d'avoir des biomarqueurs validés. Pour autant, les deux biomarqueurs de régulation émotionnelle ciblés par ce travail, que sont la variabilité du rythme cardiaque et l'activité des réseaux cérébraux, font l'objet de nombreuses discussions méthodologiques pour extraire leurs signaux pertinents. Aussi, aux termes des deux premières parties, la troisième partie s'attache à présenter les enjeux et les difficultés méthodologiques de la mesure de variabilité du rythme cardiaque et de l'activité des réseaux cérébraux. Il s'agit plus précisément de proposer un état des lieux de leurs modalités de mesure et d'analyse, et de présenter les choix méthodologiques des variables neurophysiologiques utilisés dans ce travail.

La problématique générale que pose ce travail est celle des corrélats neurobiologiques de la pleine conscience. Elle s'inscrit dans le cadre de l'approche transdiagnostique de la santé. Son ambition est exploratoire. Elle vise à mieux appréhender les bénéfices de ce fonctionnement en pleine conscience, *per se*, et ceux de son développement dans la prise en charge du TSPT. Les études sont principalement réalisées chez le sujet sain.

La partie expérimentale s'attache à répondre à 3 questions. La première (protocole ASPIRE) interroge l'impact psychophysique d'une séance de musicothérapie en fonction de caractéristiques dispositionnelles du sujet. Cette disposition est évaluée par une analyse de clustering réalisée en considérant deux dispositions psychologiques : disposition anxieuse et disposition de la pleine conscience. Les variables d'intérêt sont psychologiques (état d'activation et état émotionnel) et physiologiques (variabilité de la fréquence cardiaque). La musicothérapie est comparée à une situation de repos physiologique simple et deux autres modalités de relaxation. Les études 2 et 3 s'attachent à caractériser au repos le fonctionnement neurophysiologique de la disposition de pleine conscience en ciblant les biomarqueurs d'activation cérébrale et de variabilité du rythme cardiaque. Elles comparent sur les biomarqueurs ciblés deux groupes de sujets, respectivement identifiés par le score global de pleine-conscience et par une analyse de clustering réalisée sur les dimensions de présence et d'acceptation de la disposition de pleine conscience. La deuxième étude s'attache plus précisément à évaluer un modèle cognitif de la pleine conscience à partir de l'activité cérébrale au repos mesurée par imagerie fonctionnelle

par résonnance magnétique. Le modèle cognitif de la pleine conscience utilisé propose qu'il existe des compétences cognitives caractéristiques du fonctionnement de pleine conscience. Ce modèle largement utilisé dans la littérature n'a pour autant pas été validé. Dans un premier temps, une identification des réseaux cérébraux d'intérêt au regard des compétences cognitives cibles du modèle a été réalisée. Dans un second temps, une comparaison de la qualité d'activation cérébrale au repos de chacun des réseaux retenus a été faite en fonction de la disposition de pleine conscience. La troisième étude compare la variabilité du rythme cardiaque au repos en fonction de la disposition de pleine conscience. Plus précisément, elle se propose de compléter les approches classiques d'analyse de la variabilité du rythme cardiaque par une approche de l'entropie du signal cardiaque. Cette troisième étude a été complétée par une étude exploratoire subsidiaire visant à comparer l'entropie du signal cardiaque entre patients TSPT et sujets sains en prenant en compte la disposition de pleine conscience des sujets. Les résultats exploratoires au terme de ces trois études posent le cadre de la quatrième étude intitulée « exploration du métabolisme cérébral et de la connectomique dans le Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT) : étude exploratoire de la modulation neuro-fonctionnelle des émotions par la musicothérapie » (étude TRACER). La crise sanitaire a ralenti la réalisation de cette étude qui n'est encore qu'à ses débuts. Au total, ce travail implique deux recherches interventionnelles sur la personne humaine construites spécifiquement pour ce projet doctoral (études ASPIRE et TRACER). Les données de variabilité du rythme cardiaque sont issues de deux études mises en route par le laboratoire et les analyses réalisées s'inscrivaient dans les objectifs de ces projets (études PER-SENS et COGNIDIVE). Les analyses prévues dans les protocoles ont été enrichies par l'analyse de l'entropie du rythme cardiaque au repos.

La discussion de chacun des résultats des études présentées situe ce travail à la croisée des neurosciences, de la psychologie, et de l'ingénierie biomédicale avec l'ambition de mieux appréhender les biomarqueurs de la régulation émotionnelle chez le sujet sain en fonction de son fonctionnement en pleine conscience pour que les connaissances qu'il apporte puissent enrichir la recherche en santé mentale, en ciblant précisément le TSPT.

État de l'art

PARTIE I. LE TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE	9
PARTIE II. MÉTHODOLOGIES POUR L'ÉTUDE DE LA CONNECTIVITÉ CÉRÉBRALE	53
PARTIE III. MÉTHODOLOGIES POUR L'ÉTUDE DU SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE	84

Partie I. Le Trouble de Stress Post-Traumatique

1. LE TSPT : UNE PATHOLOGIE DE L'ADAPTATION	10
2. LA PRISE EN CHARGE DU TSPT	25
3. VIVRE AVEC UN TSPT	31
4. LA PLEINE-CONSCIENCE, UN FACTEUR DE PRÉVENTION DU TSPT	39
5. LA MUSICOTHÉRAPIE : UN OUTIL D'AIDE À LA RÉGULATION ÉMOTIONNELLE DANS LE TSPT ?	48

1. Le TSPT : une pathologie de l'adaptation

1.1. Du traumatisme à la dysrégulation émotionnelle.....	11
1.1.1. Définition	11
1.1.2. Les difficultés de régulation émotionnelle dans le TSPT	11
1.1.3. Le rôle fondamental du système nerveux autonome : cadres théoriques	13
1.2. Les anomalies neurobiologiques dans le TSPT	16
1.2.1. Une réaction de stress inadaptée	16
1.2.2. Un excès de réactivité cérébrale.....	17
1.2.3. Une dysmodulation fonctionnelle cérébrale	17
1.2.4. Le rôle possible du BDNF	18
1.3. Les biomarqueurs de la dérégulation émotionnelle	18
1.3.1. Variabilité du Rythme Cardiaque	18
1.3.2. Imagerie cérébrale fonctionnelle.....	19
1.3.3. Les biomarqueurs centrés sur les réseaux cérébraux	19

1.1. Du traumatisme à la dysrégulation émotionnelle

1.1.1. Définition

Le Trouble de Stress Post-traumatique (TSPT) est une pathologie de l'adaptation (American Psychiatric Association 2013) se développant dans les suites d'une confrontation à un événement considéré comme une situation traumatogène. Cet événement se caractérise par une menace d'anéantissement pour le sujet (ou autrui) sous-tendu par un conditionnement de peur. Les symptômes caractéristiques sont : (i) le syndrome de répétition, pathognomonique du TSPT, qui est constitué de reviviscences intrusives répétées de la situation traumatisante accompagnées du vécu émotionnel initial. Ces reviviscences impliquent des décharges sympathiques excessives. (ii) les conduites d'évitement et d'émoussement émotionnel qui détournent le patient de tous les indices contextuels émotionnels pouvant rappeler la situation initiale ; et (iii) l'hypervigilance due à une hyperactivité neurovégétative (dérégulation de la balance sympathovagale ; Pole 2007). Le diagnostic de TSPT est retenu lorsque la durée de ces symptômes dépasse un mois (American Psychiatric Association 2013). Le TSPT est considéré comme chronique quand les symptômes perdurent au-delà de trois mois.

Dans la population générale, la prévalence sur la vie du TSPT varie de 1 % à 7 % selon les échantillons (Kessler et al. 2005). En milieu militaire, la prévalence se situe autour de 20% en fonction de la violence des conflits (Riddle et al. 2007).

1.1.2. Les difficultés de régulation émotionnelle dans le TSPT

La régulation émotionnelle est un ensemble de processus distincts, conscients et non conscients, par lequel un individu contrôle, évalue et module son comportement et son état émotionnel en réponse à une situation donnée. Les processus émotionnels sont à la fois psychologiques (génération d'émotions) et neuronaux (régulation de l'émotion) (Gross 2014). Il existe deux grandes familles de stratégies de régulation émotionnelle : (i) sur le plan cognitif (régulation top-down), le contrôle attentionnel (attention sélective, distraction attentionnelle) et le changement cognitif (génération contrôlée, régulation contrôlée), et (ii) sur le plan corporel (régulation bottom-up), les techniques de relaxation et de mise au calme. De manière globale, les études ont montré que les systèmes d'évaluation cognitive de l'émotion peuvent être modulés par l'ensemble du cortex préfrontal (ventrolatéral et dorsolatéral) et le cortex orbitofrontal (Gross et Feldman Barrett 2011). Ces régions frontales fournissent aux régions sous-corticales et au système limbique (responsable de la génération des émotions et incluant l'amygdale, l'hippocampe, l'insula, le gyrus fusiforme, le striatum, le cortex cingulaire antérieur, etc.), une inhibition de type « top-down » (Hou et al. 2017). Les études ciblant les modalités de régulations bottom-up sont peu nombreuses et hétérogènes, rendant difficile leur présentation simple.

Les individus atteints de TSPT témoignent de difficultés à réguler leurs émotions de manière appropriée par rapport à ceux qui n'ont pas de TSPT. En outre, ces difficultés sont impliquées dans le développement et le maintien prolongé de la détresse psychologique (Doolan et al. 2017). Doolan et al observe dans une population de 147 réfugiés issus de divers pays souffrants, à des degrés divers de TSPT, des dysfonctionnements de type « manque d'accès aux stratégies

de régulation de l'émotion » et « manque de clarté émotionnelle », en utilisant la « Difficulties in Emotion Regulation scale » (DERS). L'importance de ces dysfonctionnements est significativement associée à la sévérité du TSPT dans cette population de réfugiés.

Les dérégulations émotionnelles sont en interaction avec les troubles du sommeil omniprésents dans la pathologie traumatique. L'insomnie est un symptôme extrêmement fréquent dans les Troubles de Stress Aigu (TSA) (44-68% ; (Bryant et Harvey 1997; Harvey, Jones, et Schmidt 2003)) et les TSPT (40-50% ; (Neylan et al. 1998; Ohayon et Shapiro 2000)). Si les troubles du sommeil sont peu étudiés dans les TSA, ils sont bien mieux caractérisés dans les TSPT. Les troubles du sommeil ont une valeur prédictive de l'émergence du TSPT (Harvey et Bryant 1999; Koren et al. 2002), ce qui n'est pas surprenant compte tenu de leur valeur transcluster dans le tableau clinique du TSPT : les cauchemars (cluster B), l'insomnie (cluster D), et la souffrance psychique qu'ils supposent (cluster F). Dans les TSPT, les troubles du sommeil sont multiformes (Harvey, Jones, et Schmidt 2003). On y note une réduction du temps total de sommeil (Germain et al. 2006), une plus grande proportion de sommeil léger et moins de sommeil lent profond (SLP) (Harvey, Jones, et Schmidt 2003) expliquant le caractère non récupérateur du sommeil. Le Sommeil Paradoxal (SP) est altéré dans le TSPT (Spoormaker et Montgomery 2008) : sa durée est allongée (Ross et al. 1999; Engdahl et al. 2000) ou non (Dow, Kelsoe, et Gillin 1996) avec de nombreuses transitions SP-stade 1 (Breslau et al. 2004) et surtout SP-éveil (Mellman et al. 1997). Il en résulte des épisodes de SP plus courts et plus nombreux (Mellman et al. 2002) et un grand nombre de phases d'éveils survenant préférentiellement à partir du SP (Breslau et al. 2004; Breslau 2006; Habukawa et al. 2007) en dépit d'un seuil d'éveil supérieur (Lavie et al. 1998). Le passage brutal SP-éveil pourrait expliquer les rêves et cauchemars, même si ces derniers ne semblent pas liés à la structure du sommeil (Neylan et al. 1998). Enfin, le sommeil est associé à une activité comportementale importante (Neylan et al. 1998; Ohayon et Shapiro 2000).

Il est considéré que les troubles du sommeil et le dérèglement des processus mnésiques émotionnels soient en interdépendance (Walker et van der Helm 2009; van der Helm et Walker 2011). Les dérèglements des processus mnésiques émotionnels arbitrés notamment par l'activité amygdalienne et hippocampique s'opposeraient à la régulation des émotions pendant le sommeil comme proposé par le modèle neurocognitif bidirectionnel de Nielsen (Nielsen et Stenstrom 2005) ; en l'absence de TSPT, les émotions négatives vont déclencher, durant le sommeil profond et le sommeil lent un contenu onirique effrayant (contextualisation) qui va activer à son tour d'autres contenus moins effrayants (neutres ou positifs) favorisant une nouvelle recombinaison (association) avec des émotions moins intenses. Ainsi l'activation cérébrale des circuits de l'extinction de la peur va permettre par cette « recombinaison » de réguler les émotions, et dans les cas où cette régulation échoue, l'intensité des émotions négatives va provoquer le réveil. Ce modèle pose la fonction régulatrice des émotions au cœur de la nature de l'activité onirique. Ces problèmes de sommeils, directement liés à la sévérité de l'évènement traumatique reflètent un dérèglement des processus mnésiques émotionnels arbitrés par l'activité amygdalienne et hippocampique. Le sommeil est connu pour être un état privilégié, caractérisé par une

activité cérébrale spécifique, favorisant la consolidation des traces de mémoire à long terme (Dayan, Rauchs, et Guillery-Girard 2016). Outre les troubles du sommeil, des désordres chronobiologiques encore mal systématisés sont décrits chez les sujets atteints d'un TSPT : une dysrégulation est observée en termes de rythmicité des sécrétions endocrines, et de synchronisation temporelle de l'activité cérébrale.

Les dérégulations des émotions au cours de la nuit comme de la journée impliquent des dysfonctionnements du système nerveux autonome (SNA). Il est décrit une augmentation du tonus sympathique (Cohen et al. 1997) parfois associé à une augmentation du rythme cardiaque (Cohen et al. 2000). Notons que dans le TSA, l'augmentation du rythme cardiaque a été suggérée comme prédictive de l'évolution vers un TSPT (Koren et al. 2002; De Young, Kenardy, et Spence 2007). Ainsi, les liens entre ces modifications neurovégétatives, les troubles émotionnels et de leur régulation, ainsi que les troubles de la structure du sommeil, impliquant les anomalies de contenu des rêves, demandent encore à être mieux compris.

1.1.3. Le rôle fondamental du système nerveux autonome : cadres théoriques

Aux vues des données de la littérature, on peut émettre l'hypothèse de l'existence de boucles de dérégulation, en interaction les unes avec les autres, impliquant le SNA et les rythmes veille-sommeil, secondaires à l'expérience traumatique. En conséquence de quoi, le développement et la validation d'interventions visant ces boucles de régulation est l'un enjeu majeur de la prise en charge thérapeutique du TSPT. Pour autant, le rôle du SNA dans la régulation des émotions, et la compréhension de ses dérégulations dans le TSPT et leurs impacts cliniques demeurent un champ d'études à part entière. Plusieurs approches théoriques se complètent.

La première théorie est la théorie polyvagale de Stephen Porges (Stephen W. Porges 2007). Cette approche théorique s'intéresse à l'évolution et à la fonctionnalité du SNA et plus spécifiquement du nerf vague (nerf crânien X). Ce nerf fait partie de la branche parasympathique innervant la majorité des viscères, ce qui lui offre l'avantage d'influencer de nombreuses fonctions organiques. Elle modélise le rôle du système parasympathique vagal dans l'adaptation biopsychosociale de l'individu en relation avec son environnement et s'inscrit dans une vision de survie de l'espèce. Elle s'appuie sur l'évolution phylogénétique du SNA pour appréhender la complexité progressive des comportements au fur et à mesure du développement des mammifères. Chez les vertébrés primitifs, le SNC est composé d'un bulbe rachidien qui permet de remplir les fonctionnalités primaires de l'organisme. Le SNA est alors principalement représenté par sa branche vagale dorsale, originaire du noyau moteur dorsal du vague. Face au danger, l'activation de cette voie nerveuse ralentit le rythme cardiaque et l'activité de l'organisme entraînant, chez l'animal, un comportement de « freezing » (i.e., la mort simulée). Chez l'humain, cela peut être transposé à des comportements de repli sur soi, d'incapacité d'agir, de résignation, d'évanouissement, de sidération ou de dissociation au cas de trauma. Le deuxième stade de développement du SNA est caractérisé par l'apparition de la branche sympathique

parallèlement au développement du tronc cérébral et du diencephale pour le SNC. Face au danger l'activation du système sympathique et la libération d'adrénaline vont permettre de mobiliser des ressources énergétiques permettant des comportements tels que la fuite ou le combat. Le troisième stade du développement du SNA est concomitant au développement du télencéphale et des structures telles que le cortex préfrontal. Le nerf vague s'enrichit de nouvelles fibres myélinisées à conduction rapide (originaires du noyau ambigu) offrant un nouvel avantage adaptatif pour faire face au stress (branche vagale ventrale). Ainsi, en situation de danger ou de menace, le retrait rapide de l'activité vagale permet une accélération (en moins d'une seconde) du rythme cardiaque pour amorcer une réaction adaptée. Mais surtout, ce système parasympathique innerve également le pharynx et le larynx et les muscles faciaux lui conférant une implication dans les expressions faciales dotant l'individu de capacités de partage émotionnel facilitant le soutien social, deux stratégies qui participent aux comportements prosociaux. Cette évolution neuroanatomique et fonctionnelle du SNC et du SNA offre un substrat aux réactions cognitives, émotionnelles et physiologiques pour rendre compte des réponses comportementales complexes des individus.

(S. W. Porges 2007; 1995; 2001) a proposé un modèle explicatif général qui offre un cadre d'interprétation du caractère adaptatif de l'activité du SNA et particulièrement de l'activité du nerf vague. Le point central et novateur de la théorie polyvagale de Porges (Stephen W. Porges 2007) consiste également à souligner la dimension « neuroperceptive ou neuroceptive » du SNA. Cette neuroperception traduit la perception inconsciente par le SNA des divers signaux de danger et de sécurité tant à l'intérieur de nous-mêmes, que dans notre environnement et dans la relation à autrui. Elle s'appuierait sur la propriété anatomique du SNA de contenir la fois des fibres afférentes et efférentes qui sont impliquées dans des boucles de rétroaction entre le SNC, centre de contrôle et de traitement informationnel, et les organes mobilisés dans l'action. La perception inconsciente de l'environnement interne de par les afférences vagales va modifier l'état attentionnel et l'activité du SNA qui en découle. Dit autrement, la neuroperception va déterminer laquelle de ces trois branches va être activée pour faire face à la situation. La perception d'une situation fortement menaçante (ex. : danger de mort) va mobiliser la voie primitive qui se met en place de manière automatique : l'activité du SNA est caractérisée par une dominance vagale favorisant l'état de freezing ou de sidération. Lorsque l'individu perçoit un danger permettant une action, l'activité du SNA est caractérisée par une dominance sympathoadrénergique favorisant l'affrontement ou la fuite. En cas de perception de « menace contrôlable », l'activité du SNA sera caractérisée par une dominance parasympathique favorisant les comportements prosociaux.

Une seconde approche théorique est celle du modèle d'intégration neuroviscérale (J. F. Thayer et Lane 2009) positionne également l'implication du SNA dans la régulation des comportements et l'adaptation à l'environnement via l'intégration des informations issues du SNA au niveau central mettant en jeu un réseau nerveux autonome central (Central Autonomic Network ou CAN). Les modifications de l'environnement vont être intégrées et traitées par les structures cérébrales du CAN composées d'un ensemble de régions corticales et sous-corticales (e.g., hypothalamus, insula, cortex préfrontal...etc.). Cette théorie met l'accent sur l'interconnexion en réseaux des régions du cortex impliquées dans les processus émotionnel, attentionnel, exécutif et mnésique qui sont mobilisés en fonction de l'activité du SNA. Par exemple, la branche

parasympathique du SNA favorise une activation du cortex préfrontal, lui-même impliqué dans la régulation des émotions (i.e., plus particulièrement de l'extinction de la peur via son rôle inhibiteur de l'activité amygdalienne). Cette théorie souligne le caractère bidirectionnel du SNA : en fonction du traitement réalisé par ces structures cérébrales, l'activité des branches sympathiques et parasympathiques du SNA, va en retour être modulée afin d'initier des changements physiologiques et comportementaux adaptés aux demandes de la situation. D'après cette approche, le caractère adaptatif de l'activité du SNA dépend de la flexibilité avec laquelle il s'adapte aux demandes de l'environnement. Ainsi les niveaux d'activité du SNA au repos et la réactivité du SNA dans les phases de transition de la réaction de stress (repos-réactivité et réactivité-récupération) reflètent le niveau de flexibilité du SNA et des systèmes de régulation ce qui est plus largement un indice des capacités d'adaptation que possèdent l'individu (J. F. Thayer et al. 2009; 2012).

Une troisième théorie a été proposée plus récemment. Elle complète les précédentes avec un changement de perspective (J. F. Brosschot 2017; J. Brosschot, Verkuil, et Thayer 2018)). Plus précisément, le cadre théorique est celui d'un modèle de stress basés sur des mécanismes et processus suivants : (i) Le stress est une réponse par défaut qui est toujours présent dans l'organisme ; elle n'est pas générée en réponse à un stressor, mais désinhibée (réponse rigide) dès lors que l'environnement est perçu comme non sécurisé ; (ii) Les compétences inhibitrices impliquent les zones préfrontales et la régulation parasympathique pour permettre l'ajustement aux changements de l'environnement ; plus concrètement, un haut niveau de complexité des systèmes neurophysiologiques permet à des individus jeunes et en bonne santé de répondre avec une flexibilité et une robustesse importantes aux différents stimuli de l'environnement, sans perturber leur homéostasie à plus long terme ; (iii) Les conditions dans lesquelles l'environnement est perçu comme sécurisant pour permettre une récupération postmission sont apprises par l'organisme au cours de son développement. En miroir, des événements de vie stressants perturbent les mécanismes inhibiteurs de la réponse de stress ; (iv) le défaut d'inhibition tonique qui fait suite à des stressors répétés et/ou intenses conduit à une insécurité généralisée indépendante de la réalité des stressors externes (insécurité généralisée) ; elle se traduit au niveau de la perception du corps, des relations aux autres et à l'environnement ; elle induit un état de stress chronique avec son risque de complications cognitives et au-delà psychosomatiques. Ce cadre a des implications en termes de prise en compte de la régulation émotionnelle. Les points (i) et (ii) ciblent l'optimisation psychologique du patient en situation de stress. Ils impliquent de caractériser les interactions préfrontales et parasympathiques qui favorisent l'ajustement aux changements de l'environnement. Il s'agit d'extraire des signatures caractéristiques des régulations centrales et autonomes, dans différentes situations quotidiennes du patient pour appréhender comment il fait avec son environnement. Les points (iii) et (iv) ciblent l'optimisation de la récupération. Ils impliquent de mieux caractériser les mécanismes neurophysiologiques d'un état relaxé de neuroception sécurisée. Il pose la question de comment caractériser un état de « paisibilité neurophysiologique corporelle » du patient. Il s'agit d'un prérequis pour savoir comment renforcer la récupération post-stress par des actions personnalisées. Le point (iv) cible le suivi préventif de l'usure du patient dans le moyen et long terme. Il implique de caractériser la neurophysiologie de l'état de stress chronique pour limiter le risque de complications psychosomatiques.

Le SNA joue un rôle central dans les mécanismes de régulation face aux demandes de l'environnement en interdépendance avec le SNC. L'adaptation de son activité en fonction des demandes constantes de l'environnement est le reflet plus large de la qualité de processus de régulations physiologiques, mais également psychologiques. Son implication peut être traduite par un effet circulaire où l'activité du SNA influence les capacités d'évaluation de la situation, qui elle-même influence des stratégies comportementales et psychologiques qui en découlent qui impactent à leur tour l'activité du SNA.

1.2. Les anomalies neurobiologiques dans le TSPT

Sur le plan neurobiologique, l'ensemble des données de la littérature montrent qu'il existe une réorganisation du fonctionnement cérébral autour de l'évènement traumatique, qui aboutit *in fine* à une détection plus rapide des stimuli liés au traumatisme, une majoration de la signification émotionnelle de ces stimuli et un ancrage très fort du contexte traumatique initial. À partir des données neurochimiques, différentes hypothèses ont été formulées et elles sont regroupées dans des syndromes neurochimiques (Canini, Trousselard, et Andruetan 2011).

1.2.1. Une réaction de stress inadaptée

Cette hypothèse correspond à une hyperactivation du système sympathique associée à un défaut d'activation de l'axe corticotrope. D'une part, lors de l'exposition au stress, l'hyperactivation du système sympathique se traduit par l'hyperactivation du Locus coeruleus (structure du tronc cérébral), qui provoque une libération importante de catécholamines dans l'ensemble du cerveau. Il a ainsi été montré que les sujets souffrant d'un TSPT présentaient une concentration élevée de catécholamines dans leur liquide céphalo-rachidien (LCR). Cette hyperactivation catécholaminergique pourrait participer à l'émergence des symptômes centraux (tels que l'hyperréveil, la mémorisation émotionnelle...) et périphériques (avec la tachycardie, la transpiration abondante...). D'autre part, lors de l'exposition au stress, l'activation du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus entraîne une libération importante de cortisol. Ainsi, une sécrétion insuffisante de glucocorticoïdes lors de l'exposition à un stress est considérée comme un facteur de risque de développer un TSPT. À l'opposé, l'administration de corticoïdes après chirurgie lourde semble réduire le risque de TSPT (Schelling et al. 2006). Les sujets qui souffrent de TSPT ont une faible concentration de cortisol dans l'organisme, qui résulte en fait d'une augmentation de la sensibilité de l'axe corticotrope au rétrocontrôle négatif. Lors du traumatisme, catécholamines et glucocorticoïdes sont synergiques et renforcent la mémoire émotionnelle.

1.2.2. Un excès de réactivité cérébrale

Cette hypothèse suggère que le TSPT résulte soit d'un excès d'activation cérébrale, soit d'un défaut d'inhibition ou bien de la combinaison des deux phénomènes. L'excès d'activation cérébrale est suggéré par la libération importante de catécholamines et de CRH (Corticotropin releasing hormone) au niveau du cerveau. Le déficit d'inhibition cérébrale reposerait sur un dysfonctionnement de la neurotransmission GABAergique, avec une diminution de la libération de neurotransmetteurs GABA et une diminution de la fonctionnalité de ses récepteurs. La neurotransmission GABAergique intervient en effet dans l'état de vigilance, l'anxiété et la fonction mémorisation.

1.2.3. Une dysmodulation fonctionnelle cérébrale

Cette hypothèse est en lien avec l'équilibre de la neurotransmission excitatrice et inhibitrice au niveau cérébral. Les candidats neurotransmetteurs sont :

(i) le neuropeptide Y de par sa potentialité anxiolytique et régulatrice de la réaction au stress. Les vétérans présentant un TSPT ont des taux sériques de neuropeptide Y inférieur à celui des vétérans sains. De surcroît, le faible taux de neuropeptide Y des sujets souffrant d'un TSPT est peu stimuable. Ainsi, le neuropeptide Y pourrait intervenir dans la résilience au stress.

(ii) le système des opiacés endogènes de par son rôle protecteur vis-à-vis du stress. L'activation du Locus coeruleus est réduite par la morphine, limitant ainsi l'activation catécholaminergique et aboutissant, ainsi, à un effet protecteur vis-à-vis des TSPT.

(iii) Le système dopaminergique central de par son rôle dans l'activation puis la sélection des comportements adaptés en situation de stress. Les patients souffrant d'un TSPT présentent une augmentation de l'élimination urinaire de dopamine. Certaines études montrent un lien entre les polymorphismes du récepteur à la dopamine (D2) et le développement d'un TSPT (Lawford et al. 2006). Cependant, la valeur de la relation entre tonus dopaminergique et protection face au stress intense reste encore discutée.

Et (iv) la sérotonine (5-HT) est un neuromédiateur qui a un rôle dans la réactivité au monde via la régulation de l'humeur, de l'agressivité et de l'anxiété, ainsi que dans la récupération suite à la réaction de stress, via son action sur le sommeil, l'appétit et la mémorisation. L'efficacité de la neurotransmission sérotoninergique est dégradée dans les TSPT, comme le suggèrent :

L'efficacité thérapeutique des Inhibiteurs Spécifiques de la Recapture de la Sérotonine (ISRS).

Le lien qui existe entre le polymorphisme génétique du site de recapture de la 5-HT et le risque de développer un TSPT.

La réversibilité des altérations anatomiques et fonctionnelles de l'hippocampe après un traitement par ISRS.

1.2.4. Le rôle possible du BDNF

Le BDNF (brain derived nerve growth factor) est un facteur déterminant de la remyélinisation et de l'intégrité de la substance blanche dans le contexte de nombreux troubles psychiques (Frodl et al. 2012). Chez l'animal comme chez l'homme, des études récentes ont indiqué qu'un polymorphisme du BDNF, le Val/Met, interfère avec la sécrétion du BDNF et réduit la capacité d'extinction de la peur (H. Yu et al. 2009), tandis que les patients psychotraumatisés détenant l'allèle Val/Met répondent moins bien aux thérapies d'exposition comparativement aux patients détenteurs de l'allèle Val/Val (Felmingham et al. 2013). Alors que de bas niveaux de BDNF sont associés à un pronostic réservé, les concentrations de BDNF sériques s'élèvent immédiatement après un événement traumatisant (Berger et al. 2010; Giacoppo et al. 2012), ce qui pourrait être perçu comme une tentative rapide de réparer ou de réorganiser la substance blanche endommagée et finalement, de majorer les capacités du cerveau à « se restaurer » en réaction à la réponse biologique de stress. Du fait de l'efficacité des antidépresseurs ISRS en première ligne thérapeutique chez les sujets souffrant de TSPT, il est intéressant de noter que ces médicaments semblent favoriser l'extinction de la peur pathologique en majorant la sécrétion du BDNF (Karpova et al. 2011).

1.3. Les biomarqueurs de la dérégulation émotionnelle

1.3.1. Variabilité du Rythme Cardiaque

Le fonctionnement du SNA est un bon indicateur du niveau d'activation (qu'il se traduise ou non par une anxiété reportée) d'un sujet au décours de la période d'enregistrement de l'activité cardiaque ainsi que de l'ajustement de cette activation à l'environnement. Il joue un rôle que certains qualifient de « permissif », d'autres de « déclencheur » dans de nombreuses pathologies en lien avec le stress. Bien qu'une mesure directe du fonctionnement du SNA soit possible par le biais d'une mesure du rythme cardiaque (en Bpm), celle-ci est limitée et n'est pas suffisante pour caractériser qualitativement et quantitativement le fonctionnement du SNA, mais également son adaptabilité et sa vitesse d'adaptation. L'analyse de la Variabilité du rythme Cardiaque (VRC ; Heart Rate Variability, HRV), basée sur l'analyse des fluctuations de la durée de l'espace RR (en ms) permet ainsi, à travers ses multiples approches, de mieux comprendre et de mieux caractériser le fonctionnement SNA et ses changements.

Une description exhaustive de l'analyse de la VRC est faite dans la 2nd partie de cet état de l'art (Partie III - Méthodologies pour l'étude du système nerveux périphérique, page 84).

Dans le cadre du TSPT, (Kubzansky et al. 2009) ont montré l'existence d'un lien entre la forte sévérité du TSPT et un risque accru de morbidité et de mortalité liées aux maladies coronariennes. Ce lien s'expliquerait notamment par une accélération de l'usure normale du système cardiovasculaire due à une stimulation répétée du SNA sympathique et du retrait du SNA parasympathique causée par les expériences répétées de reviviscence de l'expérience traumatique (McEwen 2000; S. W. Porges 2009). (Shah et al. 2013) ont étudié chez des jumeaux vétérans la modification de la VRC par l'intermédiaire d'un ECG de 24h et ont effectué des

comparaisons de celle-ci en fonction du score d'exposition au combat, de la sévérité du TSPT et de son état (actif ou en rémission). Leurs résultats montrent une corrélation négative entre la sévérité du TSPT et la puissance spectrale des basses fréquences et très basses fréquences. (Reinertsen et al. 2017) ont obtenu des résultats allant dans le même sens, mais avec une meilleure précision, grâce à une optimisation des méthodes d'analyses des enregistrements ECG.

1.3.2. Imagerie cérébrale fonctionnelle

Les études de neuro-imagerie, en considérant l'ensemble des techniques existantes, ont permis de mettre en évidence dans le TSPT : (i) une activité réduite dans le cortex préfrontal ventromédian (CPF-vm), (ii) une activité accrue de l'amygdale. Cette dernière est particulièrement observée lorsque les sujets atteints d'un TSPT sont exposés à des images et des sons en lien avec le vécu émotionnel péritraumatique (Francati, Vermetten, et Bremner 2007; Rauch, Shin, et Phelps 2006) ; et (iii) une hypoactivité hippocampique par rapport à des personnes ayant vécu un épisode traumatique, mais n'ayant pas développé de trouble. Cette altération cérébrale expliquerait en partie le fait que les patients puissent « revivre » le traumatisme dans tous ses aspects sensoriels et émotionnels tout en étant incapables de « raconter » l'épisode traumatique dans tous ses détails, en particulier contextuels.

Les sujets porteurs d'un TSPT présentent donc une véritable réorganisation de leur fonctionnement cérébral autour de l'évènement inducteur d'un conditionnement à la peur qui fonde le traumatisme psychique. Cette réorganisation a des implications cliniques directes : ces sujets détectent plus fréquemment et plus intensément les signaux en lien direct ou non avec le traumatisme, leur donnent une importance émotionnelle plus grande et les rapportent plus efficacement au contexte de l'évènement traumatique (Yehuda et LeDoux 2007). Au-delà, l'intensité des symptômes du TSPT est corrélée au dysfonctionnement fronto-amygdalien, et la régularisation de l'activité de l'hippocampe est associée à une amélioration des symptômes. Cela suggère que ces régions puissent être considérées comme des biomarqueurs respectivement de gravité clinique et de rémission (Dickie et al. 2011).

Ainsi, la réorganisation du fonctionnement cérébral autour de l'évènement inducteur d'un conditionnement à la peur impacte l'ensemble du fonctionnement cérébral et particulièrement le réseau des émotions. Les études de connectivité montrent également un dysfonctionnement général des réseaux cérébraux impliqués dans la détection des stimuli émotionnels menaçants, comme nous le verrons dans le chapitre suivant (Armony et Ledoux 1997).

1.3.3. Les biomarqueurs centrés sur les réseaux cérébraux

1.3.3.1. Identification des réseaux

L'étude des corrélations temporelles des synchronisations électriques cérébrales a permis de mettre en évidence une dizaine de grands réseaux neuronaux distribués qui regroupent des

ensembles de régions (« hubs ») spatialement hétérogènes. Ces réseaux sont associés à différents domaines fonctionnels dont certains correspondent à une perception cognitive de haut niveau.

Trois de ces réseaux sont actuellement particulièrement bien individualisés : (i) Un réseau dit de saillance (RS) traite les nouveaux stimuli cognitif, émotionnel, sensoriel et social. Il est aussi appelé réseau antérieur attentionnel. Il implique le gyrus cingulaire antérieur paralimbique, les régions fronto-insulaires ainsi que des structures limbiques, dont l'amygdale, et sous corticales. Il est centré autour du hub amygdalien. Le RS manage la réorientation entre les stimulations internes et externes (Corbetta, Patel, et Shulman 2008; Menon et Uddin 2010). Ce réseau exerce également un rôle central dans la coordination des ressources pour les neurones (Barrett et Bar 2009): lorsqu'un stimulus est considéré comme ayant des implications métaboliques ou homéostatiques, il engage l'attention vers ce stimulus. Ce réseau s'active plus intensément et plus précocement pour de mêmes stimuli chez les sujets anxieux comparativement aux sujets non anxieux (Seeley et al. 2007) ; (ii) Un réseau exécutif central (CEN), désormais appelé réseau fronto-pariétal latéral (L-FPN)¹, impliqué dans l'attention soutenue, la résolution de problèmes complexes et la mémoire de travail (Menon 2011). Bien qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de définition unique du terme de contrôle cognitif, celui-ci est généralement considéré comme l'ensemble des processus ou mécanismes permettant de générer et réguler de façon flexible notre comportement dans un contexte environnemental changeant, et plus particulièrement dans les situations où de l'information distractive, ou une réponse prédominante, doit être ignorées afin de réagir de façon adéquate en fonction du but de la tâche. Il implique le cortex préfrontal dorsolatéral (CPF-dl), le cortex cingulaire antérieur, le cortex pariétal, les régions motrices et le cervelet ainsi que des structures sous-corticales (J. Duncan et Owen 2000; J. Duncan 2010; Richard Ridderinkhof et al. 2011; Rottschy et al. 2012) ; et (iii) le réseau cérébral en mode par défaut (ou réseau dit du Mode par défaut (RMD)) régule l'attention vers les stimuli internes (Horn et al. 2014).

1.3.3.2. Cas du Réseau du Mode par Défaut (RMD)

D'un point de vue anatomique, les zones participant au RMD sont représentées par des structures corticales médianes impliquant à la fois en avant le cortex préfrontal ventromédian (CPF-vm) et dorsolatéral, le cortex cingulaire antérieur ventral et en arrière le cortex cingulaire postérieur, le cortex pariétal, et le précunéus (Gusnard et al. 2001; S. Whitfield-Gabrieli et al. 2011). Ces régions clés sont invariablement retrouvées quelles que soient les modalités expérimentales et forment un réseau cérébral spécifique qui s'active spontanément lorsque le sujet n'est pas engagé dans une activité cognitive orientée vers un but précis (Raichle et al. 2001). Elles sont donc plus actives au repos (« resting-state ») que lors de tâches impliquant le traitement d'informations externes. Néanmoins, les études de connectivité fonctionnelle menées sur l'état de repos ont permis de mettre en évidence l'existence de différents réseaux, le RMD étant le plus connu. Les principaux réseaux (ou composantes de l'état de repos) sont : le RMD, la composante sensorimotrice (impliquant le gyrus précentral, le gyrus post-central et l'aire motrice

¹ Le FPN partage des similarités avec le réseau attentionnel dorsal (DAN) et l'inclut parfois.

supplémentaire), la composante du contrôle exécutif, jusqu'à trois composantes visuelles (leur nombre dépend des paramètres d'analyse et de l'intensité de la réponse physiologique), deux composantes fronto-pariétale latéralisées, la composante auditive et la composante temporo-pariétale (Rosazza et Minati 2011). Le RMD reflèterait l'activité électrique caractérisant des activités mentales d'introspection, et de référence à soi. Il serait également lié à la capacité de construire des simulations mentales basées sur des souvenirs autobiographiques, des expériences présentes, mais également sur des projections dans le futur. Le RMD se superpose sans s'y résumer au réseau du self. Enfin, l'activation de ce réseau serait sollicitée dans notre capacité à comprendre les états mentaux d'autrui.

Le RMD interagit probablement avec d'autres réseaux cérébraux pour procéder à la régulation émotionnelle. La régulation émotionnelle cognitive, par exemple, peut reposer sur l'interaction entre le RMD et le réseau fronto-pariétal (Sylvester et al. 2012). Il a été proposé que le RS arbitre les activations entre le RMD et le réseau CEN. Les activations du RS et du RMD s'inhibent l'une l'autre (Raichle et al. 2001; Fox et al. 2005). Des données récentes montrent que l'organisation fonctionnelle du RMD conditionne en partie l'efficacité du fonctionnement exécutif du CEN et que toute dysfonction d'un de ces réseaux a des conséquences fonctionnelles sur les deux autres (Raichle et al. 2001). Certaines de ces interactions dysfonctionnelles ont fait l'objet de descriptions précises dans des psychopathologies telles la dépression, l'autisme, ainsi que dans le cadre des démences (Menon et Uddin 2010).

De nombreux paradigmes peuvent être utilisés pour étudier le RMD. La consigne donnée au sujet pour les études est celle d'être simplement au repos sans tâche à faire. De ce fait, le paradigme de fermeture des yeux (EC ; Eyes closed) est le plus fréquemment utilisé : la mise au repos par fermeture des yeux met en évidence une activité α dans la région occipitale dont l'amplitude augmente progressivement au fur et à mesure que se prolonge l'enregistrement EC (Abbasi et al. 2015). Le passage de l'état EC à l'état yeux ouverts (Eyes Opened ; EO) entraîne une augmentation de l'activité δ dans la région préfrontale ainsi qu'une réduction de l'activité θ dans la région fronto-centrale. On constate également au repos que l'activité β -1 est plus largement répartie dans la région postérieure que l'activité α . L'activité de β -1 est largement réduite lors du passage de EC à EO (A. C. N. Chen et al. 2008). Ces activités électrophysiologiques du RMD ont été mises en relation avec l'activité BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent) : le RMD caractérise une augmentation de la puissance spectrale α corrélée à (i) la diminution du signal BOLD dans le lobe occipital, le cortex temporal supérieur et inférieur ainsi que dans le cortex cingulaire ; (ii) l'augmentation du signal BOLD dans le thalamus et l'insula. Il a également été montré que le RMD sensorimoteur est associé aux fréquences β et le RMD visuel à toutes les bandes fréquences exceptées γ (Neuner et al. 2014).

Une modification de ce réseau a été caractérisée chez des sujets experts en régulation des émotions, tels les experts en méditation. Chez ces experts, l'état de repos se caractérise par une réduction de l'activité du CPF-vm et du cortex cingulaire postérieur (CCP). Il a également été constaté que la pratique de la méditation permettait de réduire le vagabondage mental (mind-wandering), phénomène fréquemment associé à la qualité d'activité du RMD (Brewer et al.

2011). (Berkovich-Ohana et al. 2016) ont constaté que les méditants avaient une connectivité fonctionnelle plus élevée au sein du RMD et dans les aires visuelles, par rapport aux sujets témoins. Ces sujets sont reconnus comme des experts de la régulation émotionnelle.

(Reuveni et al. 2016) ont étudié la connectivité structurelle et fonctionnelle du DMN chez des patients souffrants d'un TSPT après un traumatisme civil ou militaire. Les résultats montrent une connectivité fonctionnelle et structurelle similaire chez les sujets TSPT et les sujets trauma-contrôles. Ces résultats rejoignent ceux de l'étude de (Du et al. 2015) sur les survivants du tremblement de terre en Chine, montrant que l'impact du traumatisme sur l'activité cérébrale était indépendant du développement des symptômes du TSPT. Cependant dans le groupe TSPT, les paramètres de connectivité fonctionnelle et structurelle étaient fortement corrélés avec les mesures cliniques. Il semblerait également que le type de traumatisme et son ancienneté modulent les modèles de connectivité du RMD.

1.3.3.3. Biomarqueurs de connectomique

1.3.3.3.1. Connectivité structurelle

La connectivité structurelle se réfère aux connexions anatomiques entre des régions distinctes au moyen des fibres de substance blanche du cerveau : les axones. Cette connectivité est évaluée à l'aide d'une séquence d'imagerie par résonance magnétique (IRM) appelée « Imagerie du Tenseur de Diffusion » (DTI) et de la tractographie fibreuse (reconstruction informatique des faisceaux de fibres à partir de la cartographie de fraction d'anisotropie issue de la séquence DTI).

Ce type de connectivité a été jusqu'à présent relativement peu étudié dans le cadre du TSPT. Cependant (Koch et al. 2017) ont montré à travers une étude en tractographie probabiliste que les patients atteints d'un TSPT présentaient une diffusivité moyenne du fascicule unciné droit significativement plus forte que les sujets contrôles ; ce faisceau de fibre étant le plus important reliant l'amygdale et le cortex préfrontal. De plus, la diffusivité moyenne du fascicule unciné est à la fois corrélée au niveau d'anxiété, à l'activité amygdalienne et à l'activité du CPF-vm. Cette réduction de la connectivité entre le système limbique et le cortex préfrontal pourrait en partie expliquer les problèmes de régulation des émotions dont souffrent les patients atteints de TSPT.

Nous pouvons également citer les travaux de (L. Li et al. 2016) qui ont mené une étude en IRM de diffusion sur les victimes du puissant tremblement de terre (magnitude 8), du 12 mai 2008, dans la province du Sichuan (Chine). Les mesures effectuées sur 88 patients TSPT et 91 sujets trauma-exposés non-TSPT, tous sans historique de traumatisme crânien, montrent l'existence d'altérations de la diffusion dans le CPF-dl en lien avec les mesures cliniques du TSPT (CAPS), et une augmentation de la fraction d'anisotropie (FA) dans le gyrus frontal supérieur gauche. Bien que ces résultats soient corroborés par d'autres études, les auteurs rappellent également l'existence de résultats contraires dans d'autres études dont les populations étudiées peuvent

fortement variés en termes de type d'évènements traumatique, trauma simple ou multiple, et durée des symptômes. De plus, la FA est un indice agrégé de l'intégrité de la substance blanche qui reflète essentiellement une diffusion majoritaire le long des axones par rapport à la diffusion perpendiculaire à la paroi de l'axone. Elle reflète ainsi des propriétés tissulaires complexes telles que le volume intra et extracellulaire, la cohérence des fibres, la densité axonale et le degré de myélinisation. Par conséquent, l'interprétation de toute altération spécifique de la substance blanche à partir des mesures de FA doit être faite avec prudence.

1.3.3.3.2. Connectivité fonctionnelle et effective

La connectivité fonctionnelle est un concept statistique, capturant des corrélations temporelles entre des unités neuronales distribuées et souvent spatialement distantes. Une description méthodologique exhaustive de l'analyse de la connectivité fonctionnelle et effective est faite dans la 2nd partie de cet état de l'art (Partie II.2 et Partie II.3, pages 57 à 70).

Bien que les techniques de connectivité fonctionnelle et effective par IRM-f soient assez récentes, il existe néanmoins quelques travaux de recherche sur le TSPT. 25 jours après le puissant tremblement de terre dans la province du Sichuan (Chine) en 2008, 44 survivants sains et 32 sujets contrôles ont été recrutés pour passer une IRM-f de repos. Ainsi (Lui et al. 2009) détectent, chez les survivants, une augmentation de signal BOLD au sein du cortex préfrontal gauche, du gyrus précentral gauche, de l'insula (bilatéral), du noyau caudé et du putamen gauche. L'analyse de connectivité (seed-voxel correlation) montre chez les survivants une baisse significative ($p < 0,05$) de synchronisation temporelle au sein du système limbique et du striatum (amygdales bilatérales, hippocampe, noyau caudé, putamen, insula, cortex cingulaire antérieur), régions ayant un rôle clé dans les processus de régulation émotionnelle ; de plus ce fonctionnement cérébral atypique est lié au niveau de détresse émotionnelle mesurée chez ces sujets. L'étude de la connectivité de la substance grise périaqueducal (PAG), structure ayant un rôle central dans les réponses défensives des sujets TSPT, montre que les patients TSPT (avec et sans syndrome dissociatif) ont, au repos, une connectivité accrue entre les sous-structures de la PAG (dorsolateral (dl) et ventrolateral (vl)) et les structures impliquées dans la réactivité émotionnelle et dans les stratégies défensives. De plus, les patients TSPT dissociatif présentent une plus grande connectivité fonctionnelle de la PAG-vl avec les régions cérébrales liées à des stratégies d'adaptation passives et des niveaux accrus de dépersonnalisation (Harricharan et al. 2016).

(M. Zhang et al. 2016) ont été les premiers à utiliser une approche causale pour étudier la connectivité effective du TSPT. Leurs analyses par causalité de Granger du signal BOLD au repos montrent que les patients TSPT présentent une plus forte connectivité effective entre le thalamus gauche (x), l'insula ($F_{x \rightarrow y}$) et le CPF-vm ($F_{y \rightarrow x}$), par rapport aux sujets contrôles, non exposés. De même, la connectivité est plus forte entre le thalamus droit (x), le gyrus frontal moyen gauche ($F_{x \rightarrow y}$) et le cortex préfrontal ventromédian ($F_{x \rightarrow y}$ et $F_{y \rightarrow x}$). Ces résultats pourraient expliquer la mauvaise régulation émotionnelle et des troubles cognitifs associés au TSPT.

(Nicholson et al. 2017) ont quant à eux, utilisés une approche stochastique du modèle de la causalité dynamique (DCM) pour explorer, en IRM-f de repos (rs-fMRI), les interactions entre le CPF-vm, l'amygdale basolatérale (BLA), l'amygdale centromédian (CMA) et la PAG. Ces régions, qui sont fortement impliquées dans le traitement de la peur, des émotions et de la défense, présentent une altération de la connectivité fonctionnelle au repos chez les patients TSPT avec un syndrome dissociatif (TSPT SD+). Leurs résultats suggèrent que les patients TSPT sont caractérisés par la prédominance d'une connexion bottom-up depuis la PAG vers l'amygdale et le CPF-vm et de l'amygdale vers le CPF-vm. Par contraste, les patients TSPT sans syndrome dissociatif (TSPT SD-) sont caractérisés par la prédominance d'une connexion top-down du CPF-vm vers l'amygdale et la PAG ainsi que de l'amygdale vers la PAG. Ces résultats sont complétés par une corrélation négative entre le score total de la CAPS et la force de la connectivité entre la BLA gauche et le CPF-vm. Ils pourraient rendre compte d'une meilleure modulation préfrontale descendante pour les TSPT SD-. La qualité de plasticité du cerveau laisse suggérer que le CPF-vm s'adapte par nécessité pour contenir les activations qui menacent de submerger le fonctionnement du sujet, notamment en termes d'activation physiologique. Cette hypothèse s'appuie également sur la corrélation entre le score moyen de dépersonnalisation et la force de la connectivité entre le CMA droit et la PAG.

2. La prise en charge du TSPT

2.1. La Pharmacothérapie, un large éventail de psychotropes	26
2.2. Les pratiques psychothérapeutiques centrés sur le trauma	27
2.2.1. Thérapies cognitivo-comportementale (TCC)	27
2.2.2. EMDR	28
2.2.3. Thérapies émergentes	29
2.3. Efficacité des prises en charges	30

2.1. La Pharmacothérapie, un large éventail de psychotropes

En premier lieu, il est important de préciser que la National Institute for Health and Clinical Excellence ne recommande pas l'utilisation de chimiothérapie en première intention et que, dans la mesure où l'une d'entre elles s'avérerait nécessaire, elle préconise la paroxétine ou mirtazapine (Stein et al. 2009).

L'éventail de la pharmacothérapie fait essentiellement appel aux psychotropes et plus généralement à toutes les classes de médicaments ayant une action sur le système nerveux central. Utilisée à des fins symptomatiques, leur prescription s'efforce de répondre aux principales plaintes des patients : troubles anxieux, syndrome dépressif avec asthénie et troubles du sommeil. La majeure partie des psychotropes a été évaluée avec des résultats très différents d'une famille à l'autre. Ces évaluations permettent des recommandations de prescription. Les antidépresseurs y occupent une place majeure.

Les recommandations sont homogènes dans l'articulation psychothérapie-pharmacothérapie, mais diffèrent dans la temporalité pour l'utilisation des traitements pharmacologiques, principalement les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) (Forbes et al. 2010). En effet, certaines recommandations conseillent l'administration des IRS en première ligne alors que d'autres ne les considèrent qu'après avoir essayé les thérapies centrées sur le traumatisme. D'autres molécules que les IRS sont proposées, et ce même en première ligne : la mirtazapine, la prazosine, et la nefazadone. En deuxième ligne, le propranolol, les antidépresseurs tricycliques, et les IMAO (inhibiteurs de monoamine-oxydase) sont conseillés. 35 études randomisées contrôlées ont été incluses dans une méta-analyse. Il s'agit d'études d'efficacité des traitements pharmacologiques sur une durée courte de 14 semaines ou moins incluant 2 508 patients au total. Certains IRS sont les traitements dont l'efficacité est la plus convaincante. Ils permettent une réduction de l'intensité des symptômes du TSPT et des symptômes anxio-dépressifs associés. La molécule la plus efficace semble être la paroxétine et dans une mesure moindre la sertraline. Le citalopram et la fluoxétine semblent moins efficaces, mais les essais portent sur des petites cohortes. Les essais sur la rispéridone et la venlafaxine n'ont pas été concluants. Un essai a montré une efficacité de la mirtazapine sur certains symptômes du TSPT, mais pas sur les échelles d'évaluation en global. L'olanzapine, la lamotrigine ont été essayées sans succès.

Les dernières recommandations de prise en charge des pathologies traumatiques sont précisées par la NICE 2018 (« Recommendations | Post-Traumatic Stress Disorder | Guidance | NICE » s. d.). La commission de transparence de 2013 liste les antidépresseurs ayant l'AMM dans les pathologies post-traumatiques :

www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12644_DIVARIUS_avis2_RI_CT12644.pdf

Si les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNA) sont actuellement les traitements médicamenteux les mieux établis, il faut souligner qu'au moins 40 % à 50 % des malades ne répondront pas ou ne répondront que partiellement à un antidépresseur (Friedman et al. 2007).

2.2. Les pratiques psychothérapeutiques centrées sur le trauma

Actuellement, les thérapies comportementales et cognitives centrées sur le traumatisme (TCC) et le *Eye Movement Desensitization and Reprocessing* (EMDR) apportent les résultats les plus évidents dans le TSPT (Yehuda et LeDoux 2007). Une grande partie de ces approches utilise l'exposition comme intervention princeps, mais avec des modalités différentes.

2.2.1. Thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

Les TCC sont un ensemble de techniques ciblant trois axes d'intervention : comportement, cognition et émotion. Elles tendent à modifier les comportements, les émotions et les pensées découlant des symptômes intrusifs de la reviviscence traumatique (cauchemars, flashback) (Schnyder 2005). Les principales techniques utilisées sont : la thérapie d'exposition, le stress inoculation training, la restructuration cognitive et enfin l'immersion et l'implosion.

2.2.1.1. Stress inoculation training (SIT)

Le SIT est un programme d'entraînement de gestion du stress, en quatre phases. La phase 1 consiste à identifier ses réactions au stress et leurs effets sur le fonctionnement et le bien-être psychologique ; la phase 2 comprend l'apprentissage des techniques de relaxation et d'autorégulation ; la phase 3 consiste à apprendre à s'adapter aux autodéclarassions ; enfin la phase 4 implique une progression assistée à travers une série de situations de plus en plus stressantes utilisant des images, des vidéos, des jeux de rôle et des situations de la vie réelle jusqu'à ce que l'individu soit finalement capable de faire face à la situation ou à l'évènement d'origine provoquant le stress. Le SIT est basé sur la théorie selon laquelle l'exposition à des évènements modérément stressants sert à construire les ressources d'adaptation d'un individu et qu'une adaptation réussie à ces évènements d'intensité croissante en habituant le sujet peut favoriser la résilience au stress futur (« APA Dictionary of Psychology » s. d.).

2.2.1.2. La reconstruction cognitive

Elle a pour but d'aider le patient à identifier ses croyances autodestructrices ou ses erreurs cognitives, à les réfuter, puis à les modifier pour qu'elles soient adaptatives et raisonnables. (« APA Dictionary of Psychology » s. d.)

2.2.1.3. Immersion/Implosion

L'Immersion (Flooding) et l'Implosion confrontent le patient avec sa situation la plus redoutée, à la fois dans la vie réelle et dans son imagination. Cette attaque sensorielle est supposée atténuer les réactions émotionnelles et psychologiques intenses à certaines sensations ou déclencheurs clés à travers le mécanisme d'habituation. Elles se distinguent de la désensibilisation systématique (systematic desensitization), qui implique une approche graduelle, étape par étape, pour faire face à la situation ou au stimulus redouté tout en essayant de maintenir un état non anxieux.

2.2.1.4. Thérapie de l'Exposition Prolongée (EP)

L'EP est basée sur la théorie du traitement émotionnel (Foa et Kozak 1985; 1986), qui suggère que les événements traumatisants ne sont pas traités sur le plan émotionnel au moment de l'évènement. Selon ce modèle, la peur est représentée dans la mémoire comme une structure cognitive qui comprend des représentations des stimuli redoutés, des réponses de peur ainsi que de la signification associée aux stimuli et à leurs réponses. Ainsi, à la suite du traumatisme, un conditionnement de peur se met en place avec un renforcement de celui-ci par le biais de tendances d'évitement (Watkins, Sprang, et Rothbaum 2018). Le but de l'EP est de briser le renforcement négatif de l'évitement en prévenant la réponse de celui-ci. Elle permet également d'interrompre la connexion entre le stimulus conditionné et la réaction de peur, l'exposition au stimulus conditionné étant suivie de conséquences non effrayantes durant la période d'exposition. La thérapie par EP se déroule en 3 étapes : (i) l'éducation psychologique sur les réactions communes au traumatisme ; (ii) l'exposition imaginaire, impliquant un récit répété du souvenir traumatique (reviviscence émotionnelle) et (iii) l'exposition dans le monde réel aux souvenirs traumatiques (situations, objets, etc.), sans danger, mais effrayants et à éviter (Kramer 2013).

2.2.2. EMDR

L'EMDR (**Eye Movement Desensitization and Reprocessing**) est une forme de psychothérapie transdiagnostique et intégrative développée par F. Shapiro (Shapiro 1995). Cette pratique est extrêmement plébiscitée dans le traitement du TSPT et des phobies. Elle repose sur la théorie selon laquelle la principale source de psychopathologie serait un mauvais traitement par le cerveau des expériences de vie négatives et des souvenirs associés (Felitti et al., 1998 dans (Wilson et al. 2018)). Le principe de l'EMDR est d'utiliser une stimulation bilatérale (visuelle, tactile ou auditive) alternative au cours d'une immersion mentale dans l'expérience traumatique, ou exposition traumatique. Selon les standards en vigueur, la stimulation bilatérale est délivrée à une fréquence de 1 à 2 Hz, pour des blocs de 24 à 36 secondes, suivi d'une thérapie par la parole où le thérapeute demande si le patient a remarqué de nouvelles informations liées à la mémoire. Ensuite, la stimulation est alors à nouveau administrée, mais cette fois-ci le patient doit se concentrer sur ces nouvelles informations et les émotions associées. Un traitement par EMDR correspond en règle générale à 6-8 sessions d'une durée comprise entre 30 et 60 minutes. Si la thérapie fonctionne, à la fin, les patients souffrants de TSPT ont fortement réduit la reviviscence traumatique, l'altération cognitive et syndrome d'évitement (Calancie et al. 2018).

2.2.3. Thérapies émergentes

2.2.3.1. TMS

La stimulation magnétique transcrânienne en application répétée (rTMS) est utilisée depuis de nombreuses années pour traiter différents troubles neurologiques et psychiatriques caractérisés par des symptômes invalidants et pour lesquels les traitements conventionnels (p.ex. chimiothérapies) ont atteint leurs limites. La rTMS fonctionne sur la base de la loi de Lenz-Faraday (loi de l'induction électromagnétique) selon laquelle la variation d'un courant électrique au sein d'une bobine induit l'apparition d'un champ magnétique local. Placé au-dessus du scalp, le champ magnétique induit va traverser l'os et les tissus du crâne, sans douleur ou avec très peu de douleur, et modifier l'activité neuronale située dans le champ. En modulant l'impulsion électrique dans la bobine et en alternant entre brèves stimulations (quelques secondes) et repos, le champ magnétique ainsi généré va induire un rapide changement de courant électrique dans le cortex et ainsi induire une dépolarisation des populations de neurones, en réponse de quoi, des potentiels d'action sont générés. En répétant les séances de rTMS, l'excitabilité corticale pourra être modulée au-delà de la période de stimulation, rendant ainsi possible sa potentielle utilisation dans le traitement clinique de diverses pathologies, comme les troubles anxieux et la schizophrénie, mais également les maladies de Parkinson et d'Alzheimer (Machado et al. 2013).

Le TSPT fait partie des pathologies psychiatriques pour lesquelles la rTMS est utilisée. Son utilisation est issue de la limite que peut avoir la psychothérapie par technique d'exposition. En effet, les émotions déclenchées par l'exposition traumatique peuvent être difficiles à supporter pour le patient. Cette trop forte intensité émotionnelle induite a pour conséquence de conduire certains patients à abandonner le traitement. De plus, l'efficacité des agents inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) reste limitée et associée à de nombreux effets secondaires chez certains patients, ce qui limite leur compliance à la chimiothérapie.

Bien que les bénéfices de la rTMS commencent à être largement documentés, les mécanismes d'action sont encore insuffisamment identifiés et pourraient dépendre des modalités d'application de la rTMS. L'un des mécanismes d'action potentielle de la rTMS applicable au TSPT repose sur la régulation du tonus GABAminergique et glutaminergique. En effet, lors d'un protocole à double impulsion (alternance d'une stimulation de conditionnement, brève et faible, et d'une stimulation test, longue avec une intensité supérieure au seuil d'excitabilité cortical), l'intervalle entre les deux impulsions se traduira par une stimulation du cortex qui dépend du tonus GABA et du tonus du glutamate, ce qui reflète respectivement une inhibition intracorticale à courte et à longue latence. Ainsi, par le biais de la TMS, on peut chez les patients TSPT diminuer dans les deux hémisphères le tonus GABAminergique et augmenter le tonus glutaminergique de l'hémisphère droit. Une autre approche existante de la rTMS est la régulation de l'activité du CPF-dl. L'association de la stimulation du CPF-dl par une rTMS à haute fréquence et d'une thérapie d'exposition brève a permis une amélioration significative des symptômes du TSPT, notamment la composante « pensées intrusives », ce qui pourrait indiquer que le CPF-dl

facilite l'extinction des réponses à la peur durant une reviviscence traumatique (Clark et al. 2015).

2.2.3.2. Méthode de reconsolidation

La thérapie de reconsolidation est un protocole thérapeutique développé depuis 2008 au Canada par A. Brunet. Elle consiste en un ensemble de six séances hebdomadaires consécutives, d'une durée de 10 à 25 min, durant lesquelles une remémorisation active de l'évènement traumatique est effectuée, en association avec la prise d'un médicament bêtabloquant, le propranolol, 15 min avant la séance.

Ce protocole thérapeutique repose sur le constat que le passage d'un souvenir de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme (processus de reconsolidation) passerait par un état labile (Przybylski et Sara 1997); et qu'une mémoire déconsolidée peut être altérée, après sa réactivation, à l'aide d'un agent pharmacologique, notamment le propranolol.

Cette thérapie a fait actuellement l'objet d'une étude multicentrique en France, avec 400 victimes des attentats perpétrés en France en 2015 (Paris) et 2016 (Nice), suivies durant un an, afin d'en évaluer la faisabilité, l'efficacité et le bénéfice en termes de coût (Brunet et al. 2019).

2.3. Efficacité des prises en charge

Quelle que soit la technique de soin, environ 40% des sujets qui se rétablissent présentent une rechute dans l'année (Tarrier et al. 1999; Solomon et Mikulincer 2006).

Ainsi, pour une partie non négligeable des patients le TSPT se pose comme une maladie chronique. Ce constat pose qu'au quotidien, ces patients doivent vivre au mieux avec les symptômes récurrents et leurs conséquences socioprofessionnelles. Il interroge sur les modalités d'aide pour mieux vivre, au minimum permettre, le quotidien.

La problématique de la non-réponse ou réponse insuffisante aux traitements/interventions pharmacologiques et psychologiques actuellement proposés fait l'objet d'un questionnement par la société internationale de recherche sur le stress traumatique (ISTSS). Parmi les recommandations effectuées au sein de son guide, l'ISTSS suggère que les traitements non pharmacologiques et non psychologiques peuvent être une solution pour améliorer la qualité de vie des patients, réduire leurs symptômes ainsi que les effets indésirables provoqués par les traitements actuels. L'ISTSS dresse une liste de ces thérapies émergentes et souligne le besoin, pour une majorité d'entre elles, d'un plus grand nombre de preuves d'efficacité afin de pouvoir être recommandées (ISTSS 2019).

3. Vivre avec un TSPT

3.1. Des difficultés au quotidien mal systématisées	32
3.2. Qualité de vie et handicap psychique acquis ?.....	33
3.3. Les techniques d'aide au quotidien ?	34
3.3.1. La cohérence cardiaque	35
3.3.2. La méditation transcendantale	35
3.3.3. L'art-thérapie et la musicothérapie	36

3.1. Des difficultés au quotidien mal systématisées

Si la symptomatologie du TSPT ainsi que son cortège de comorbidités et de troubles du sommeil sont bien décrits, les altérations fonctionnelles de cette pathologie sont encore peu étudiées dans le long terme. Ces altérations fonctionnelles doivent être considérées comme résultant à la fois des symptômes du TSPT persistant, notamment de la dysrégulation émotionnelle, mais aussi d'un cortège, encore mal systématisé, de dysfonctionnements neurocognitifs et de comportements témoignant de stratégies d'adaptation pas toujours efficaces (éviter, irritabilité, trouble du sommeil, etc.).

Se pose pour le TSPT, comme pour les autres psychopathologies, la question du lien entre l'importance des symptômes et le retentissement fonctionnel pour les patients chroniques et entre la présence de séquelles fonctionnelles infracliniques neurocognitives et le retentissement fonctionnel chez les TSPT asymptomatiques.

La sphère neurocognitive est une plainte fréquente des patients TSPT sans qu'un lien soit clairement établi. Un cadre théorique potentiel pour mieux appréhender ces relations pourrait être celui des signes neurologiques doux (SND) (Corraze 1999). Les SND sont définis par quatre caractéristiques principales : premièrement, ces signes n'ont actuellement pas de valeur localisatrice. De ce fait, ils ne sont donc pas pathognomoniques d'une atteinte focalisée du système nerveux. Secondement, ils sont légers, ce qui les rend difficiles à actualiser. Troisièmement, ils sont intermittents. Repérés à un premier examen, ils peuvent disparaître au cours du second et réapparaître lors d'un troisième. Cette caractéristique s'explique sûrement par leur très grande sensibilité au milieu environnant. Et enfin, ces signes suggèrent une neuropathie d'ordre supérieur, c'est-à-dire qu'ils ont une signification neurologique.

Une quarantaine de SND sont répertoriés et sont classiquement regroupés en catégories (M.-O. Krebs et S. Mouchet 2007): (i) l'intégration des fonctions sensorielles et motrices (ii) les séquences de mouvements complexes, alternatifs ou séquentiels ; (iii) l'incoordination motrice ; (iv) les signes de relâchements frontaux (v) les réflexes développementaux (vi) la force musculaire : défaut de force ou de régulation de la force (vii) le tonus de fond et d'action ; (viii) l'équilibre : comprenant l'équilibre statique et l'équilibre dynamique ; (ix) la confusion droite-gauche ; (x) les mouvements oculaires anormaux ; et (xi) les altérations mnésiques. Une échelle psychomotrice des signes neurologiques doux a été créée en 2013 par deux étudiantes en psychomotricité dans le cadre de leur mémoire (Marionneau, Servant, et Albaret 2016).

Les SND ont encore peu été étudiés dans le TSPT alors même que les rares études qui s'y sont intéressées ont mis en évidence des SND chez les femmes et les vétérans souffrant d'un TSPT comparativement aux sujets exposés (Gurvits et al. 2000).

La présence de SND au décours d'un TSPT pourrait refléter la présence de séquelles fonctionnelles peu parlantes cliniquement, mais dont on conçoit la gêne insidieuse pour le quotidien et toute activité socioprofessionnelle. Il convient de les considérer comme des obstacles supplémentaires aux souffrances émotionnelles plus largement étudiées dans le TSPT qui dégradent la qualité de vie des patients TSPT.

3.2. Qualité de vie et handicap psychique acquis ?

Dans le champ de la santé et de la psychopathologie, la qualité de vie subjective correspond à un phénomène multidimensionnel résultant de l'interaction complexe entre l'individu et son environnement (Renwick 2003; Schalock et Siperstein 1996; Zekovic et Renwick 2003). Schalock (1996) propose que la qualité de vie intègre de multiples dimensions : le bien-être émotionnel, les relations interpersonnelles, le bien-être matériel, le développement personnel, le bien-être physique, l'autodétermination, l'inclusion sociale et les droits individuels. Par conséquent, il est essentiel de considérer à la fois les ressources, les stratégies dont dispose la personne pour faire face aux événements de vie, ses conditions de vie qui peuvent agir sur sa perception de la qualité de vie, et sur son état psychologique. La qualité de vie, comme effet conjoint du degré d'adversité que la personne doit affronter et de ses possibilités à faire face, implique donc nécessairement la qualité de fonctionnement du sujet (i.e., capacité à effectuer les activités quotidiennes requises pour répondre à ses besoins fondamentaux, remplir ses rôles habituels, et préserver sa santé et son bien-être ; (Leidy 1994)). La qualité du fonctionnement neurocognitif apparaît aussi directement impliquée dans la qualité de vie des patients TSPT.

Bien qu'il soit évident que le TSPT réduise la qualité de vie et le bien être psychoémotionnel des patients qui en souffre, à ce jour, rares sont les études s'étant penchées sur le sujet.

Nous pouvons cependant citer (Warshaw et al. 1993) qui ont étudié la qualité de vie chez des personnes souffrantes de troubles de l'anxiété, ayant ou non été trauma-exposés et avec ou non un TSPT. Leurs résultats montrent que l'existence d'un TSPT dégrade considérablement la qualité de vie dans une majorité d'aspects du quotidien par rapport au groupe contrôle et au groupe trauma-exposé. De plus, les patients ayant un TSPT sont plus nombreux à avoir un trouble dépressif majeur ainsi qu'une dépendance (passée ou active) à l'alcool et à d'autres substances addictives. (Y.-S. Chen et al. 2007) ont évalué la prévalence de survenue d'un trouble dépressif et d'un TSPT chez 432 pompiers ainsi que leur qualité de vie au quotidien (Health Related Quality of Life). La prévalence de TSPT observé par les auteurs est de 10,5 % ce qui est en accord avec les données de la littérature (C.-M. Chang et al. 2003). Concernant la qualité de vie, les résultats montrent que le syndrome dépressif n'impacte que l'aspect psychologique de la qualité de vie, contrairement au TSPT qui impacte également partiellement l'aspect physique (système respiratoire, cardiovasculaire, génito-urinaire, etc.). L'étude montre par ailleurs que l'altération du sommeil impacte significativement aussi bien l'aspect mental que physique de la qualité de vie des pompiers, cependant l'insomnie est un symptôme commun au trouble dépressif et au TSPT. Les auteurs retrouvent enfin un fort taux d'alcoolisme au sein de la population étudiée (53,65%). (Olatunji, Cisler, et Tolin 2007) ont réalisés une méta-analyse sur l'altération de qualité de vie dans les troubles anxieux (TSPT, TAG, Anxiété, Trouble obsessionnel compulsif, Panique) tels que définit dans le DSM-IV. L'analyse du score global de qualité de vie montre, pour toutes les pathologies prises en compte, une différence fortement significative avec les sujets contrôle avec une taille d'effet importante (test *d* de cohen) : la différence est la plus forte pour le groupe « phobie sociale » puis le groupe TSPT. Concernant le TSPT en particulier et les 5 domaines de qualité de vie étudiés, il existe une différence significative pour les composantes « santé physique » et « famille et maison », l'effet de taille, *d*, est respectivement

1,13 et 0,83 ; pour les autres composantes « santé mentale », « travail », « social », la différence est fortement significative avec des valeurs d'effet de tailles respectives de 1,57, 1,09 et 1,53. Par convention, dans le test de Cohen, un effet de taille d , de valeur supérieure ou égale à 0,8 est considéré comme représentatif d'un large effet.

Si les conséquences du TSPT constituent des obstacles à une qualité de vie satisfaisante, elles questionnent l'inscription du sujet avec un TSPT chronique comme un sujet avec un handicap psychique acquis. Le handicap psychique est une conséquence des troubles psychiques qui se caractérise « par un déficit relationnel, des difficultés de concentration, une grande variabilité dans la possibilité d'utilisation des capacités alors que la personne garde des facultés intellectuelles normales ». Il se distingue très clairement du handicap mental, qui lui résulte d'une déficience intellectuelle.

Bien que le TSPT soit associé à de nombreuses plaintes cognitives et souffrances psychologiques, il ne fait pas partie de la liste des pathologies à l'origine du handicap psychique. L'importance des difficultés de régulation émotionnelle au quotidien pourrait justifier cette reconnaissance. En milieu militaire, les conséquences post-traumatiques conduisent pour certains vétérans français à la reconnaissance de la qualité de travailleurs handicapés (RQTH). La présence d'altérations fonctionnelles de type SND faciliterait la détermination du statut de handicap psychique acquis pour certains des patients TSPT chroniques (Association ABC des psychotraumas et al. 2017).

3.3. Les techniques d'aide au quotidien ?

Quel que soit le chemin évolutif du TSPT, l'expérience traumatique transforme profondément le patient. Revenir « comme avant », effacer le traumatisme est un souhait universel rarement réalisable. Améliorer la qualité de vie au quotidien des patients TSPT est un enjeu. Une piste pertinente pourrait passer par une aide à la régulation émotionnelle visant à diminuer la réactivité à l'environnement de vie.

Différentes techniques d'aide à la régulation de la balance sympathovagale semblent prometteuses dans la prise en charge des symptômes du quotidien notamment les symptômes en lien avec les réponses aux stimuli émotionnels de la vie « normale » (Tan et al. 2010; Minassian et al. 2015). Elles demandent à être explorées plus avant dans le TSPT.

Parmi les techniques existantes, nous avons listé ci-dessous celles qui nous apparaissent le plus pertinentes au regard de leur possibilité de mise en œuvre simple et discrète au quotidien, une fois apprise. La cohérence cardiaque et certaines modalités de musicothérapie se caractérisent en plus par leur prise en main rapide par les patients. Elles ciblent pour la plupart des exercices utilisables pour aider à faire face à des émotions dysfonctionnantes dans les tâches du quotidien et peuvent également se présenter comme des comportements de santé que le patient développe de façon informelle.

3.3.1. La cohérence cardiaque

La cohérence est une pratique individuelle de gestion du stress et des émotions. Elle s'appuie sur un contrôle de la respiration, induisant une régulation de la VRC qui à son tour induira une régulation psychoémotionnelle (« La cohérence cardiaque » 2014).

Le modèle psychophysologique de la cohérence cardiaque s'appuie sur la théorie des systèmes dynamiques. Il met l'accent sur l'importance d'une variabilité physiologique protectrice, de la rétroaction, de l'inhibition et des interactions réciproques entre le SNC, le SNA et le SN somatiques afin d'améliorer la capacité d'adaptation d'un individu aux changements complexes des environnements mentaux et aux demandes sociales (McCraty et Zayas 2014).

Bien que le concept de cohérence cardiaque puisse être abordé sous l'angle de la VRC, en tant que mesure de l'ordre, de la stabilité et de l'harmonie des oscillations du rythme cardiaque, nous l'abordons ici en tant qu'outil de régulation émotionnelle par biofeedback.

La régulation émotionnelle par cohérence cardiaque se base sur un apprentissage respiratoire en condition de calme psychologique. À l'aide d'un capteur connecté à un smartphone ou une tablette, le sujet s'entraîne à réguler sa respiration en suivant en continu le biofeedback fourni par le logiciel. Souvent le signal de VRC sert de biofeedback et l'état de cohérence est atteint lorsque le signal est devenu parfaitement sinusoïdal. À force de répéter les exercices, le sujet atteint de plus en plus facilement cet état de cohérence cardiaque et est en mesure de pratiquer l'exercice lors d'un état psychoémotionnel altéré (stress, anxiété, etc.). L'exercice respiratoire induira alors progressivement une régulation de l'état émotionnel par le biais de la régulation de la balance sympathovagale.

Si de nombreuses études ont montré les bénéfices de la pratique régulière de la cohérence cardiaque chez le sujet sain (Deschodt-Arsac et al. 2020), les données sont plus rares chez le patient en souffrance psychique. (Ginsberg, Berry, et Powell 2010) a mené une étude sur 5 patients TSPT et 5 sujets contrôles, qui ont reçu 4 séances d'entraînement (une séance par semaine) de biofeedback cardiaque avec un professionnel. Les résultats au sein du groupe TSPT montrent une amélioration significative du signal HRV qui est corrélée avec le score d'évitement de la CAPS (CAPS-Avoidance) ($p=0,01$). À ce jour, il semblerait que ce soit la seule étude sur le sujet à avoir été menée chez de patients TSPT.

3.3.2. La méditation transcendantale

La méditation transcendantale (MT) est une technique de méditation indienne simplifiée et adaptée au marché occidental, développée et introduite en Occident en 1955 par Maharishi Mahesh Yogi (1917-2008) (« Méditation transcendantale » 2020). La technique de MT est décrite comme une procédure facile à apprendre qui permet à l'esprit de s'installer dans un état de calme intérieur traditionnellement décrit comme « pure conscience » par son fondateur.

Cette pratique s'apprend sur quatre jours consécutifs (environ 90 minutes par jour) dans un cours normalisé au niveau international. Il a été démontré que cette procédure suscite un état unique de vigilance au repos reflétée à la fois dans les mesures physiologiques et biochimiques ainsi que dans les mesures neurophysiologiques (EEG-MEG) (Bandy et al. 2020).

(Bandy et al. 2020) ont réalisé une étude comparative entre deux groupes de 34 étudiants avec un diagnostic de TSPT et de dépression. Le groupe méditant a d'abord reçu un apprentissage de MT puis a dû pratiquer quotidiennement à raison de deux séances de 15 à 20 minutes, et ce durant environ 3 mois et demi (105 jours). Les analyses comparatives entre les groupes montrent, pour le score de sévérité des symptômes évaluée avec la post-traumatique checklist scale (version civile ; PCL-C), une différence significative à l'issue de l'enseignement puis très fortement significative à 15, 60 et 105 jours post-entraînement ; il en est de même pour le score de dépression (questionnaire Beck Depression Inventory, BDI) à 60 et 105 jours. Au sein du groupe ayant pratiqué la MT, le score de PCL passe d'une valeur moyenne de $53,3 \pm 7,1$ à $32 \pm 10,5$ entre la mesure à l'issue de l'entraînement et celle 105 jours post-entraînement, témoignant d'une amélioration qui se maintient à moyen terme. De même avec le score de BDI qui passe de $19,9 \pm 7,1$ à $7,4 \pm 6,2$. Ces résultats sont encourageants, mais il est regrettable que les auteurs n'aient pas étudié l'évolution des sous-scores de la PCL utilisés pour évaluer l'expression des différents clusters symptomatiques du TSPT.

3.3.3. L'art-thérapie et la musicothérapie

La psychothérapie aide les clients à verbaliser leurs conflits tacites et non résolus, tandis que l'art-thérapie est un véhicule pour éveiller la créativité dormante. Elle contribue à restaurer les difficultés cognitivo-intellectuelles, émotionnelles et créatives induites par les environnements stressants, technologiques, impersonnels et souvent dangereux du monde moderne. L'art-thérapie expressive peut également guider les patients vers une meilleure compréhension de son inconscient. En effet, les phases de réalisation de l'œuvre artistique et le résultat final sont considérés comme le reflet de la structure psychique du patient. Au décours des phases de réalisation, les patients peuvent exprimer leurs conflits internes et ainsi de les « décharger » grâce à l'art. L'art peut être une « soupape » à ces conflits psychiques internes (Snyder 1997).

Le produit artistique, qu'il s'agisse d'un autoportrait, d'une sculpture de famille ou d'un dessin de la maison du patient, contient des éléments de l'identité du patient. Parfois, des aspects du patient qui sont visuellement représentés peuvent provoquer une confrontation du patient avec lui-même, conduisant ainsi le patient à intégrer qu'il souffre de cette pathologie (Snyder 1997).

(Spiegel et al. 2006) ont effectué une revue de la littérature afin d'établir des recommandations de recherche et de pratique de l'art-thérapie chez les patients TSPT. Leur analyse a révélé sept mécanismes thérapeutiques par lesquels l'art-thérapie pourra aider à réduire les symptômes du TSPT : (i) la reconsolidation des souvenirs (ii) l'externalisation (iii) l'exposition progressive (iv) la réduction de l'excitation (v) la réactivation de l'émotion positive (vi) l'amélioration de l'auto-régulation émotionnelle, et (vii) une meilleure estime de soi.

Un large panel de médias et de types d'activités artistiques a été recommandé, dont le collage, le dessin et la couture. Les outils résistants tels que des crayons et les craies peuvent être utilisés avec force et ont été recommandés pour exprimer des émotions intenses ou accablantes. Les outils fluides tels que la peinture aquarelle donnent souvent des résultats surprenants, et sont recommandés pour révéler/exprimer des émotions difficiles d'accès.

Les auteurs concluent par un ensemble de recommandations et de caractéristiques à prendre en compte afin d'aider le patient à faire pleinement la différence entre l'art-thérapie et d'autres pratiques thérapeutiques. Il est possible d'en proposer la synthèse suivante :

- La relaxation pendant la séance réduit directement l'hyperexcitation
- L'expression non verbale facilite l'expression des souvenirs et des émotions pour lesquelles il peut être difficile de mettre des mots dessus.
- Le confinement d'un élément traumatique dans un objet ou une image donne un sentiment de contrôle sur les souvenirs terrifiants et intrusifs et favorise l'autorégulation émotionnelle.
- L'expression symbolique rend tolérable l'exposition / l'expression progressive du souvenir traumatique et aide à surmonter l'évitement, permettant ainsi au processus thérapeutique d'avancer relativement rapidement.
- L'externalisation des souvenirs et des émotions traumatiques facilite la compréhension et l'appropriation du traumatisme et aide à déplacer les souvenirs traumatiques du présent vers le passé.
- Le plaisir de la création renforce l'estime de soi, aide à raviver la réactivité aux récompenses, réduit l'engourdissement émotionnel et aide à rétablir un fonctionnement social adaptatif.

Bien que la musicothérapie soit une forme d'art-thérapie, elle a la particularité d'être bimodale. Elle consiste systématiquement en l'utilisation de la musique dans le but d'améliorer le fonctionnement émotionnel des individus, mais selon les individus et leurs souffrances, elle peut être pratiquée de deux manières différentes : (i) La musicothérapie « active » ou « expressive » est axée sur la production musicale par le patient ; et (ii) La musicothérapie « passive » ou « réceptive » est quant à elle fondée sur l'écoute de morceaux de compositions musicales ou de sons.

L'utilisation de la musicothérapie passive nécessite au préalable la réalisation d'un entretien afin de déterminer la réceptivité musicale du sujet.

Quelle que soit la technique prise en compte, cette liste non exhaustive cible des techniques qui visent à restaurer un environnement interne et externe sécuritaire. Le concept de sécurité englobe les notions de sécurité physique et psychique. La sécurité est une sécurité perçue, laquelle peut être plus ou moins éloignée de la réalité de la situation. Elle oriente un individu à préférer un environnement familier vs un environnement à explorer. Un contexte sécuritaire permet un fonctionnement neurophysiologique qui rend disponible à l'interaction en favorisant la réduction d'une activation physiologique automatique de défense. La régulation de cette activité physiologique est médiée par le SNA. Elle a été étudiée dans le cadre de la théorie polyvagale et de la neuroception (Stephen W. Porges 2007). La neuroception définit le mécanisme de mise à jour de l'état physiologique de l'organisme au regard des nouvelles informations reçues de l'environnement et de la réponse du SNA. Sur la base de ces informations, lorsque l'incertitude est

réduite vers la dimension de sécurité (p. ex., confiance en l'autre), l'intégration et l'évaluation des stimuli internes et externes par le cortex (Insula, jonction temporo-pariétale et CPF) favorisent une inhibition des activations physiologiques de menace (Stephen W. Porges 2007).

Une neuroception sécuritaire pourrait être associée à un fonctionnement psychique singulier, le fonctionnement en pleine conscience, ou fonctionnement *mindful*. Ce fonctionnement caractérise des sujets présentant à la fois une régulation psychologique ajustée de la réaction biologique et une régulation biologique protectrice de l'émergence de la pathologie, notamment dans le cadre du stress. Ce fonctionnement peut être développé, comme en témoignent les données présentées avec la musicothérapie (Bandy et al. 2020). Ainsi, si le fonctionnement *mindful* apparaît comme un candidat pertinent à renforcer pour la prise en charge du TSPT, y compris pour faciliter le vécu du quotidien, il pose également la question de son intérêt dans la prévention du TSPT.

4. La pleine conscience, un facteur de prévention du TSPT

4.1. Prévention du TSPT	40
4.1.1. Prévention primaire	40
4.1.2. Prévention secondaire	41
4.1.3. Prévention tertiaire et quaternaire.....	41
4.2. La pleine-conscience	42
4.2.1. Mindfulness : de la méditation aux interventions (MBI)	42
4.2.2. Disposition mindful	43
4.2.3. Caractérisation psychologique de la DM	43
4.2.4. Caractérisation neurofonctionnelle de la DM.....	44
4.2.5. Caractérisation physiologique de la DM	44
4.3. Pleine-conscience et prévention du TSPT	45
4.3.1. La DM, un facteur protecteur du TSPT.....	45
4.3.2. Bénéfices de la méditation mindful	46
4.4. Difficultés de mise en œuvre chez le TSPT	47

4.1. Prévention du TSPT

Face à un problème de santé, il est possible d'intervenir à plusieurs niveaux, en prévention primaire, secondaire ou tertiaire. L'objectif de la prévention primaire est d'intervenir avant la survenue du problème ; le but est alors d'agir sur les déterminants du problème de santé ciblé en réduisant les facteurs de risques, ou en favorisant ou renforçant les facteurs protecteurs. La prévention secondaire définit les interventions une fois le problème de santé présent ; elle consiste à dépister précocement et réorienter vers une prise en charge (*i.e.*, après l'exposition à un événement traumatogène). La prévention tertiaire poursuit l'objectif d'offrir une prise en charge du problème de santé lorsque celui-ci est chronique. Le cas échéant, le but est de soigner en s'attachant à limiter les risques d'aggravation du problème de santé, comme par exemple les conséquences psychosociales ou de comorbidités associées au TSPT ou encore à maintenir une phase de rémission dans le cadre d'une maladie chronique. L'Evidence Based Medicine a permis de clarifier des standards scientifiques d'une prise en charge en développant des guidelines efficaces et reconnues pour chacun de ces trois niveaux de prévention. Enfin, la prévention quaternaire est un dernier niveau d'intervention préventive qui s'est développé plus récemment. Elle vise à protéger le patient ou une population de malades de la surmédicalisation.

4.1.1. Prévention primaire

Une prévention primaire efficace se construit au carrefour d'une solide connaissance théorique des processus qui engendrent le problème, d'une connaissance des actions de prévention qui ont déjà été scientifiquement validées auprès d'autres populations ainsi qu'une expertise clinique de terrain qui intègre les spécificités de la population cible (p. ex., spécificités socioculturelles). Il s'agit d'une prévention sélective au profit des sujets exposés.

Les interventions de prévention primaire du TSPT sont plutôt rares puisqu'elles visent à intervenir avant tout signe de symptôme. Les données de la littérature montrent que la mise en place d'interventions de prévention secondaire, juste après l'exposition à l'évènement traumatique, sont plus nombreuses que celles précédant l'exposition (Le Barbenchon, Dantzer, et Pellissier 2017; Nicolas 2017).

Il existe un certain paradoxe à prévenir l'apparition d'un TSPT qui est la conséquence d'un évènement imprévisible. Pour prévenir l'imprévisible et l'urgence, les interventions en prévention primaire visent plusieurs déterminants qui participent à initier le processus de résilience après l'évènement traumatique.

Ce regard pointe la nécessité de caractériser les facteurs favorisant le processus de résilience individuelle comme collective adapté aux spécificités des populations à risque telles que les militaires. Il s'agit d'un prérequis pour définir les cibles pertinentes et développer une intervention de prévention adéquate pour cette population d'intérêt.

4.1.2. Prévention secondaire

La prévention secondaire du TSPT consiste en grande partie en une prise en charge précoce de la victime de l'évènement traumatique afin d'éviter tout maintien des symptômes à moyen et long terme. Deux niveaux sont à considérer. La prévention secondaire du trauma vise à limiter la survenue du TSPT. Quant à la prévention secondaire du TSPT, elle vise à limiter la durée et la sévérité des symptômes. Ces deux objectifs sont pris en compte à la fois par des interventions médicamenteuses et/ou psychologiques.

Dans le cadre de la prévention secondaire du trauma, l'intervention chimiothérapeutique cherche à réguler les réactions psychophysiologiques et donc à réduire au maximum la dimension émotionnelle de peur associée à l'évènement traumatique au cours du processus d'enregistrement mnésique. Si la prise en charge a été pleinement efficace, l'évènement traumatique sera mémorisé comme un « simple » évènement autobiographique dénué de charge émotionnelle traumatique (Traber 2019).

Parmi les méthodes psychothérapeutiques utilisées, le Defusing et le Debriefing font figure de proue de la prévention secondaire. Le defusing (désamorçage) est un débriefing sommaire prenant place sur les lieux mêmes de l'évènement traumatique (agression, attentats, accident, catastrophe naturelle, etc.). Il a pour objectif de favoriser l'ouverture d'un espace de parole contenant et rassurant ; contenir et réguler les décharges émotionnelles ; et de ne pas dédramatiser prématurément la situation traumatogène (Bessoles, 2006, d'après (Belrose 2016)). Le Debriefing, quant à lui, a lieu 2 à 3 jours après le traumatisme. La victime est invitée à exprimer librement les émotions ressenties au cours et après l'évènement. Ainsi, il permet de faire prendre conscience à la victime de la réalité du choc vécu et des éventuelles conséquences psychologiques que celui-ci peut avoir (Belrose 2016). Il doit respecter des règles d'intervention bien codifiées.

Force est de constater que la prévention secondaire du TSPT demande à être optimisée (Steenkamp, Litz, et Marmar 2020).

4.1.3. Prévention tertiaire et quaternaire

La prévention tertiaire porte à tort le nom de prévention puisqu'elle consiste en une action de réparation ; c'est une prévention ciblée pour les malades (Gordon 1983). En santé publique, son objectif princeps est d'apprendre aux patients à gérer le traitement pour éviter la survenue de complications (notamment par l'éducation thérapeutique).

Dans le cadre spécifique du TSPT, les rares suivis de cohortes suggèrent que pour une fraction non négligeable des patients, la pathologie s'inscrit dans la durée, que ce soit sur un mode de dégradation progressive avec une augmentation du risque de démences (Rafferty et al. 2018), ou de succession de rémissions/rechutes (Solomon et Mikulincer 2006). De surcroît, si la symptomatologie du TSPT est largement décrite, avec son cortège de comorbidités, les séquelles fonctionnelles à long terme sont encore peu étudiées. Ces séquelles sont considérées comme ayant une valeur prédictive du risque de rechute. Ces séquelles impliquent la persistance des signes neuropsychologiques participants au tableau clinique, mais ne s'y résument pas. Elles

doivent être considérées comme résultant à la fois des symptômes princeps du TSPT persistant, mais aussi d'un cortège, encore mal systématisé, de dysfonctionnements neurobiologiques et de comportements psychosociaux témoignant de stratégies d'adaptation pas toujours efficaces (Belrose et al. 2019).

4.2. La pleine conscience

La pleine conscience (ou mindfulness) est un concept psychocognitif caractérisant la prise de conscience qui émerge en prêtant une attention délibérée, dans le moment présent et sans jugement de l'expérience qui se déroule à chaque instant (Shaurya Prakash et al. 2013; Kabat-Zinn 1994). Elle est originellement introduite en tant que pratique méditative laïque par Kabat-Zinn, à partir de son expérience du Bouddhisme ; elle sera par la suite utilisée pour développer des techniques thérapeutiques de réduction du stress (Mindfulness-Based Stress Reduction, MBSR) et de traitement de la rechute dépressive (Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Depression, MBCT) (« Qu'est-ce que la Pleine Conscience ? » s. d.; « Pleine conscience » 2020). Depuis, les premiers programmes de méditations (MBSR, MBCT) de nombreuses autres interventions se sont développés à visée préventive comme thérapeutique, faisant sortir ces interventions de la médicalisation.

En parallèle de l'émergence des pratiques méditatives et thérapeutiques basées sur la mindfulness, celle-ci fait l'objet d'un développement dans le champ de la psychologie et de la psychométrie, en tant que concept à double dimension : l'état (mindfulness-state) et le trait (mindfulness-trait) (Brown et Ryan 2003).

4.2.1. Mindfulness : de la méditation aux interventions (MBI)

En tant que pratique méditative, la mindfulness repose sur l'entraînement de l'esprit à maintenir son attention sur l'expérience corporelle, principalement la respiration, et à y renvoyer délibérément l'attention chaque fois qu'il est distrait (H. Smith et Novak 2004; Lutz et al. 2015). De ce fait, la mindfulness meditation, et par extension les programmes d'interventions basés sur la méditation (MBI), telle que la MT, semblent être des outils d'intérêt pour renforcer la qualité de la régulation émotionnelle.

(Aldao, Nolen-Hoeksema, et Schweizer 2010) ont montrés dans leur méta-analyse qu'un certain nombre de stratégies psycho-cognitives telles que l'évitement (avoidance), la rumination et la suppression de pensées, étaient associées à des psychopathologies émotionnelles (anxiété, dépression).

Tenant compte de ces informations et du fait que la méditation mindfulness se posait comme un outil de régulation émotionnelle (Guendelman, Medeiros, et Rampes 2017) ont passé en revue les études de psychologie et de neurobiologie sur les bénéfices émotionnels de la méditation mindfulness. Ainsi, les auteurs valident l'efficacité des interventions basées sur la mindfulness (mindfulness-based interventions ; MBI) pour un grand nombre de

psychopathologies caractérisées par une dysrégulation émotionnelle (troubles bipolaires et de la personnalité borderline, traumatisme émotionnel, anorexie et boulimie, etc.).

D'un point de vue mécanistique, la régulation émotionnelle met en jeu des processus ascendant-descendant (top-down) impliquant notamment le CPF-dl, de façon bilatérale, et des régions directement liées à la réactivité émotionnelle (Insula antérieure-AI, cortex cingulaire antérieur-ACC), à l'intéroception (AI) et la conscience sensorimotrice (cortex sensorimoteur secondaire-SSC, lobe pariétal inférieur-IPL) (Frank et al., 2014 ; Kohn et al., 2014 ; Etkin et al., 2015, d'après (Guendelman, Medeiros, et Rampes 2017)). Chez les sujets ayant bénéficié d'un programme de MBI et soumis à un paradigme induisant de la tristesse, l'AI droite, le CPF-dl droit et le sg ACC (sous-génuale) ont une augmentation d'activité (Farb et al., 2010, d'après (Guendelman, Medeiros, et Rampes 2017)).

4.2.2. Disposition mindful

Selon (Brown et Ryan 2003), la mindfulness doit aussi être entendue comme une capacité innée, à être conscients et à maintenir de façon soutenue son attention à ce qui se produit dans le présent ; elle est présente chez tous les individus à des « niveaux » divers. Cette capacité qui peut être apparentée à un trait psychologique est désignée sous le terme de disposition mindful. La notion de trait psychologique est complétée par celle d'état qui désigne les variations autour du niveau moyen (de mindfulness dans le cas présent) d'un individu.

« La mindfulness-trait se réfère à des différences interindividuelles stables dans la propension à faire attention et porter sa conscience au moment présent. La mindfulness-état concerne des fluctuations systématiques autour du niveau moyen de mindfulness d'une personne » (Csillik et Tafticht 2012).

Alors que de nombreuses études se concentrent sur les différents aspects de l'état de pleine conscience (méditation en IRM ou sous EEG, novices vs expérimenté, programme MBI vs contrôle, etc.), les rares études sur la disposition mindful (DM) se concentrent principalement sur les corrélations avec d'autres traits psychologiques, notamment dans le champ des ressources (psychologie positive) ainsi qu'avec l'amélioration de la qualité de vie... Il a été démontré que la DM est liée à divers aspects positifs de la santé physique et psychologique (Brown et Ryan 2003) et du bien-être (Giluk 2009; M. Trousselard et al. 2016).

4.2.3. Caractérisation psychologique de la DM

Sur le plan de la santé mentale et plus particulièrement de la psychologie de la santé, la DM est positivement corrélée à la fois à une régulation émotionnelle protectrice et à un bas niveau de stress perçu (Prakash, Hussain, et Schirda 2015; Leigh, Bowen, et Marlatt 2005).

Ce lien entre la DM et la qualité de la réponse psychologique à un stress chronique a été récemment étudié au sein d'une population d'oncologue (catégorie socioprofessionnelle évoluant dans un environnement stressant et émotionnellement consommant, induisant un risque plus élevé de développer des troubles liés aux stress) (Di Giuseppe et al. 2019). À l'aide d'outils psychométriques, les auteurs ont évalué l'anxiété (état et trait), la dépression, la DM et les mécanismes

de défense psycho-émotionnelle, au nombre de 20 et regroupés en 3 catégories (défense immature, névrotique et mature) ; ces mécanismes de défense sont définis à partir des actions réalisées par une personne lorsqu'elle est en situation de difficulté. Les auteurs observent une très forte corrélation entre la DM et un style de défense psychologique mature ainsi qu'une forte anti-corrélation entre la DM, les scores d'anxiété et de dépression (Di Giuseppe et al. 2019).

4.2.4. Caractérisation neurofonctionnelle de la DM

Au niveau du système nerveux central, il a été rapporté que des sujets avec une haute DM avaient une plus faible connectivité fonctionnelle au sein du RMD par rapport aux sujets avec une faible DM (Way et al. 2010). Le RMD joue un rôle fonctionnel central dans les processus autoréférentiels et a été associé au vagabondage mental (Ramírez-Barrantes et al. 2019).

Une étude en IRM-f de repos, menée sur 290 personnes a mis en évidence qu'une haute DM était corrélée avec la qualité de la synchronisation locale (Local Correlation (LCOR)) de l'insula droite, du cortex orbitofrontal gauche (COF-g) et du gyrus parahippocampique gauche, régions impliquées dans la réactivité émotionnelle et dans la régulation implicite des émotions. Cette haute DM était également anti-corrélée avec la synchronisation locale du gyrus frontal inférieur (GFI). De plus, les niveaux de synchronisation locale du COF-g et du GFI prédisaient respectivement le niveau des émotions positives, et un sens et un but dans la vie, deux effets médiés par la DM (Kong et al. 2016). Cette étude suggère que la synchronisation locale dans les régions clés de la régulation des émotions pourrait s'engager différemment chez les sujets avec une haute DM, et rendre compte des effets bénéfiques des émotions positives.

4.2.5. Caractérisation physiologique de la DM

Bien que l'étude de l'activité du système nerveux périphérique par le biais de l'analyse de la VRC et son altération par certaines pathologies remonte aux années 80, ce n'est que plus récemment qu'une modification de celui-ci ait été mise en évidence dans les psychopathologies telles que la dépression et le trouble anxieux généralisé.

Plus récemment (Appelhans et Luecken 2006) ont mis en avant le rôle de la VRC dans la réponse de régulation émotionnelle. Les émotions sont accompagnées de divers degrés d'excitation physiologique, générés principalement par le système nerveux autonome. Une VRC élevée reflète un SNA capable de générer, de manière flexible, les états nécessaires d'excitation physiologique associés aux émotions (par exemple, activer des ressources en association avec la colère tout en étant attaqué où détendre le corps et économiser des ressources en période de calme). Un tel SNA flexible est adaptatif, car il permet la génération d'émotions appropriées et facilite un ajustement rapide aux demandes situationnelles momentanées (Burg et Wolf 2012).

(Sun et al. 2019) ont étudiés le lien entre la DM et la VRC dans 4 situations expérimentales différentes, une situation de calcul mental, deux de repos (avant et après le calcul mental) et un exercice de respiration. Leurs résultats ne montrent aucune corrélation entre le niveau de DM et les variables de VRC dans chacune des situations étudiées. Cependant ils observent une corrélation entre la DM et l'autosimilarité (dérivé des mesures fractales) des paramètres de VRC

au cours des différentes situations. Les auteurs concluent que les individus avec une DM élevée auraient tendance à être extrêmement conscients de leurs états sur le moment, et ajusteraient de manière flexible leur réactivité psychophysiologique en fonction de signaux internes et externes.

4.3. Pleine conscience et prévention du TSPT

Ici, nous aborderons le lien entre la mindfulness et le TSPT de l'aspect préventif et protecteur de la DM à l'utilisation de la méditation mindful comme outil thérapeutique.

4.3.1. La DM, un facteur protecteur du TSPT

(B. W. Smith et al. 2011) ont réalisé une étude psychométrique sur 124 pompiers professionnels afin d'étudier le lien entre le TSPT, les comorbidités associées, les ressources de résilience et la DM. Leurs résultats montrent une forte anti-corrélation entre la DM et les symptômes du TSPT, de la dépression, des symptômes psychosomatiques (mal d'estomac, migraine, etc.) et les problèmes d'alcool ; ainsi qu'une forte corrélation positive avec les autres facteurs de résilience (optimisme, soutien social et maîtrise personnelle).

La DM a été étudiée par (Gibert et al. 2020), en tant que facteur de risque positif (facteur protecteur) du TSPT, chez 82 sujets rescapées de l'attaque terroriste du Bataclan (Paris) en novembre 2015. Leurs résultats montrent qu'à environ 6 mois post-événements, 74% des sujets présentaient un syndrome de stress aigu ainsi qu'une prévalence de TSPT de 61%. Cependant, parmi les facteurs de risques (positifs et négatifs) identifiés, la DM se situe en seconde place. Les individus caractérisés par un fonctionnement mindful (haut niveau de DM) sont les plus résilients ; les mécanismes explicatifs proposés sont leur conscience de la nature transitoire des effets négatifs et leur capacité à gérer de façon efficace leurs émotions.

(Kiken et al. 2015) ont décidé de mesurer l'état de mindfulness et la DM au cours d'un programme de MBI. Les auteurs appuient leur recherche sur trois hypothèses : (i) Il y aurait une variabilité significative dans les trajectoires individuelles de l'état de pleine conscience en méditation ; (ii) Ces trajectoires individuelles prédiraient un changement du trait de pleine conscience entre les mesures pré- et post-intervention ; et (iii) Les trajectoires individuelles prédiraient un changement dans les mesures de détresses psychologiques pré- et post-intervention. Leurs résultats montrent une variabilité significative de l'état de mindfulness au cours du programme, lequel permet de prédire un changement dans la DM et de la détresse psychologique. Fait intéressant, l'évolution de l'état mindful semblerait ne pas être prédite par les niveaux initiaux de DM et d'état mindful ni par la détresse psychologique.

La DM semble donc être un facteur protecteur de l'émergence du TSPT, mais également de sa rémission (Trousselard et al, 2020 ; en révision), et qui pourrait être renforcée par le biais d'une pratique méditative régulière.

4.3.2. Bénéfices de la méditation mindful

Bien que les programmes thérapeutiques basés sur la méditation de pleine conscience soient utilisés depuis les années 80 pour réduire le stress lié aux maladies et améliorer la qualité de vie des patients, il faudra cependant attendre 2008 pour avoir les premières études sur le TSPT, puis 2016 pour la première méta-analyse.

(Hilton et al. 2017) nous donne une méta-analyse des effets des concrets de la méditation et de leur efficacité en termes de réduction de symptômes cliniques, dépressifs et anxieux, ainsi que d'amélioration de la qualité de vie chez des adultes avec diagnostiqués TSPT. Les techniques de méditation étudiées sont des pratiques d'attention focalisée (focalisation de l'attention sur un objet), d'attention ouverte (suivi non réactif du contenu de l'expérience instant après instant), de méditation transcendantale, de gymnastiques méditatives (yoga, tai-chi et qi gong), et de respiration ancrée sur des attitudes physiques (focalisation sur des stimuli émotionnels et physiques concomitants). Les résultats des études analysées sont clairement et significativement en faveur d'une amélioration des symptômes du TSPT (mesurés à l'aide de la CAPS et/ou de la PCL) par la méditation. Cependant, les auteurs rapportent une forte hétérogénéité des données induisant par conséquent une qualité de preuve jugée faible. De plus, les améliorations sur les 4 clusters de symptômes du TSPT (Reviviscence, Évitement, Hypervigilance, Dysfonctions cognitivo-émotionnelles) ne sont pas détaillées.

Par la suite (Boyd, Lanius, et McKinnon 2018) ont effectué une revue des études dans le but d'étudier la convergence entre les modèles neurobiologiques du TSPT et les données en neuro-imagerie sur les MBI présentés dans la littérature pour expliciter les bénéfices des MBI dans le TSPT. La Figure 1 résume les mécanismes validés ou putatifs par lesquels les MBI participeraient à la prise en charge du TSPT, notamment dans le champ de la régulation émotionnelle.



Figure 1: Mécanismes putatifs de régulation des clusters symptomatiques du TSPT par les MBI et leurs validation ; figure originale en anglais dans (Boyd, Lanius, et McKinnon 2018)

4.4. Difficultés de mise en œuvre chez le TSPT

Dans leur méta-analyse (Boyd, Lanius, et McKinnon 2018) rappellent également que, malgré l'intérêt et la promesse portés par les approches thérapeutiques basées sur la pleine conscience en tant que thérapies supplémentaires ou d'appoint, il est néanmoins essentiel de considérer les caractéristiques symptomatologiques de chaque patient afin de déterminer si ce type d'approche est réellement approprié.

En effet, les approches thérapeutiques basées sur la méditation peuvent augmenter la détresse ou déstabiliser les patients qui sont particulièrement sujets aux reviviscences traumatiques (flashbacks), à la rumination ou aux souvenirs traumatisants facilement déclenchés, étant donné que ce type de thérapies réduit l'évitement des pensées et des émotions liées au traumatisme et peut augmenter l'exposition aux souvenirs traumatiques et aux états émotionnels associés.

De même, les approches thérapeutiques basées sur la méditation peuvent également être difficiles pour les patients n'ayant pas développé de compétences appropriées en matière de régulation émotionnelle ou de tolérance à la détresse psychologique. La source même du traumatisme peut être une contre-indication à ce type de thérapies du fait des exercices qu'elles intègrent. C'est le cas notamment pour les patients victimes d'abus physiques ou sexuels, les exercices de pleine conscience demandant entre autres de prendre conscience des différentes régions du corps ; ce focus corporel peut induire un réveil du traumatisme.

Associé à la difficulté que peut avoir une personne psycho-traumatisée à reproduire dans sa vie quotidienne des exercices de contrôle et centralisation de l'attention, augmentant ainsi le risque d'abandon. Il existe donc un réel besoin de chercher de nouvelles approches de support ou thérapeutique, plus faciles en termes de compliance et nécessitant un engagement psycho-émotionnel plus léger, notamment lors des premières séances, pour les patients. Parmi les outils thérapeutiques émergents, la musicothérapie, en tant que régulateur émotionnel et support d'expression universellement partagé, nous semble être un candidat d'intérêt.

5. La musicothérapie : un outil d'aide à la régulation émotionnelle dans le TSPT ?

5.2. Musique, émotions et réactions neurologiques.....	49
5.3. La musicothérapie et la dysrégulation émotionnelle	50
5.4. Musicothérapie et TSPT.....	50

5.1. Définition

La musicothérapie se définit comme l'utilisation clinique d'interventions musicales dans le but d'améliorer la qualité de vie des patients. Les nombreuses caractéristiques de la musique (mélodie, harmonie, rythme, hauteur du son, timbre, etc.) en font un outil riche et aux applications multiples ; permettant ainsi aux patients d'améliorer leur état cognitif, moteur, émotionnel / psychologique, comportemental, etc. ; ces interventions peuvent être expressives (improvisation, composition, discussions sur la musique), ou réceptives (écoute musicale).

Cinq cibles d'action de la musicothérapie ont été identifiées : l'attention, l'émotion, la cognition, le comportement et la communication (Koelsch 2009). La modulation des émotions par la musicothérapie repose sur la modulation de l'activité cérébrale dans le système limbique et paralimbique. Cette modulation participe d'une meilleure régulation de la balance sympatho-vagale.

Au cours des deux dernières décennies, un intérêt considérable est apparu dans l'identification des substrats neuronaux de la régulation émotionnelle, mais également dans l'étude des mécanismes neurologiques induits par des stimulations musicales. (Hou et al. 2017) a récemment publié un article de revue explorant les liens entre musique, cerveau et émotions.

5.2. Musique, émotions et réactions neurologiques

Les études sur les corrélations neuronales des émotions provoquées par l'écoute de musique ont montré que la musique affectait les régions corticales et sous-corticales impliquées dans le traitement des émotions (genèse et régulation), principalement l'amygdale, l'hippocampe, le noyau accumbens, le cortex cingulaire antérieur, le CPF, notamment le CPF-vm.

Au niveau de l'amygdale, les premières études ont montré une forte réponse de l'amygdale aux stimulations auditives déplaisantes (dont la musique), mais également une baisse de son activation en réaction à l'improvisation musicale et à la musique plaisante. Cependant, de récentes études ont montrées, une connectivité fonctionnelle (c'est-à-dire la synchronisation d'activation) accrue entre l'amygdale et le noyau accumbens, ainsi qu'entre l'amygdale et le thalamus, en écoutant de la musique joyeuse par rapport à la musique évoquant la peur.

Au niveau de l'hippocampe, il a été observé que la connectivité fonctionnelle entre l'hippocampe et l'hypothalamus augmentait à l'écoute de musiques induisant de la joie. Cela soutient l'idée selon laquelle l'hippocampe est impliqué dans le traitement des émotions positives induites par la musique, et qui à leur tour initient des réponses neuroendocrines associées à une réduction du stress émotionnel.

Il est également décrit que le noyau accumbens (une partie du striatum ventral, répondant fortement aux émotions et acteur central du circuit de la récompense) est activé par l'écoute d'une musique plaisante. D'autres études en IRM-f ont montré l'augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le noyau accumbens et d'autres régions impliquées dans la perception sonore, chacun d'eux participant à la récompense « esthétique » lors de l'écoute de musique.

Au niveau du cortex cingulaire antérieur (impliqué dans la prise de décision, le contrôle des impulsions, mais également dans l'évaluation et la modulation des réactions émotionnelles), une activation est observée lors de l'écoute d'une musique induisant des états émotionnels à la fois plaisant et triste.

Enfin, l'écoute d'une musique aversive, induit quant à elle, une activation du CPF-vm.

5.3. La musicothérapie et la dysrégulation émotionnelle

Ce puzzle d'activations d'un ensemble de zones cérébrales participant au ressenti émotionnel et à sa régulation pointe la musique comme une activité de choix pour les sujets souffrant de dysfonctionnements émotionnels au sens large. Les données de la littérature impliquent les dysfonctionnements/dysmodulations des systèmes neurologiques de génération et de régulation émotionnelle dans les troubles émotionnels des patients avec TSPT. Elles pointent également la capacité de la musique à agir sur ces mêmes régions cérébrales à différents niveaux : activation et synchronisation cérébrale.

À l'heure actuelle, la musique a démontré des effets sur la dépression via les thérapies comportementales et est associée à une réactivité émotionnelle réduite dans des contextes induisant la tristesse. Les études en neuro-imagerie montrent que l'écoute de la musique induit des sentiments positifs, mais surtout des changements fonctionnels aussi bien dans le système limbique que dans le cortex frontal. La musicothérapie est donc prometteuse pour aider les patients à améliorer leur régulation émotionnelle.

5.4. Musicothérapie et TSPT

Bien que la musicothérapie soit un outil de prédilection dans le traitement des troubles affectifs et émotionnels (dépression, anxiété pathologique, etc.) (Koelsch 2009), il existe peu d'études portant sur l'intérêt de la musicothérapie dans le traitement des TSPT. Quelques études pilotes ont montré l'intérêt de cette approche sur le plan clinique (régulation des émotions négatives (Bensimon, Amir, et Wolf 2008), qualité du sommeil (Blanaru et al. 2012)), psychologique (confiance en soi, contrôle perçu) et affectif (soutien social perçu, sentiment d'appartenance) (Bensimon, Amir, et Wolf 2008). Le mécanisme d'action pourrait reposer sur une meilleure régulation de la balance sympathovagale, voir un contrôle des décharges sympathiques impliquées dans les reviviscences traumatiques (Roque et al. 2013; Latha et al. 2014).

Cette première partie souligne le besoin de mieux appréhender les mécanismes de dérégulation émotionnelle dans le TSPT pour ajuster des approches interventionnelles d'aide à la prise en charge et de soutien au quotidien. Ce besoin implique de caractériser des biomarqueurs de dérégulation émotionnelle pour mieux les décrire et pouvoir évaluer les bénéfices cliniques des interventions d'intérêt.

Les deux prochaines parties s'attachent à présenter des méthodologies d'évaluation des mécanismes de dérégulation émotionnelle dans le TSPT à travers un état des lieux de leurs modalités de mesure et d'analyse. Il s'agit d'une part des techniques d'évaluation de la connectivité fonctionnelle au niveau central et d'autre part des modalités d'analyse de la Variabilité du Rythme Cardiaque au niveau périphérique.

Partie II. Méthodologies pour l'étude de la connectivité cérébrale

1. DE L'IRM-F À LA CONNECTIVITÉ CÉRÉBRALE	54
2. ANALYSE DE LA CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE.....	57
3. ANALYSE DE LA CONNECTIVITÉ EFFECTIVE.....	61
4. L'IRM-F DE REPOS, DE LA SÉGRÉGATION À LA L'INTERACTION FONCTIONNELLE	70
5. ANALYSE DES RÉSEAUX (THÉORIE DES GRAPHES APPLIQUÉE AU CONNECTOMES)	73
6. MÉTHODOLOGIE ET INTÉRÊT DE LA CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE DYNAMIQUE (DFC)	78

1. De l'IRM-f à la connectivité cérébrale

1.1. Enregistrement de l'activité cérébrale et paradigme expérimental	55
1.2. Une double approche de l'intégration fonctionnelle	56

Bien que le terme IRM fonctionnelle soit un terme générique désignant les différentes modalités d'IRM avec un but qualitatif ou quantitatif (activation, diffusion, spectroscopie, etc...), en opposition à l'IRM dite anatomique ; l'IRM fonctionnelle (IRM-f) désigne par convention, l'IRM-f d'activation.

À l'inverse des modalités d'électrophysiologies (EEG, MEG, etc.) capturant les variations directes de l'activité électromagnétique des neurones ; l'IRM-f enregistre les fluctuations de concentration d'oxygène du sang, induites par la réponse hémodynamique, elle-même conséquence d'une augmentation de l'activité cérébrale (induite ou spontanée).

1.1. Enregistrement de l'activité cérébrale et paradigme expérimental

Quel que soit le type de paradigme expérimental, l'IRM-f utilise une séquence BOLD (Blood Oxygenation Level Dependent). Dans le cas d'une ou plusieurs tâches, il existe des logiciels permettant de synchroniser la séquence avec le paradigme expérimental ; cela est quasi-indispensable pour pouvoir être reproductible.

Il existe 3 principaux types de paradigmes expérimentaux en IRM-f : (i) le paradigme de repos, le sujet a les yeux ouverts ou fermés et a pour seule et unique instruction de ne rien faire, (ii) le paradigme en bloc, le sujet a une ou plusieurs tâches (action) à faire à des temps donnés, cela peut être des actions motrices (mesure de la latéralité), verbales, etc. les variations de signal dues à la tâche étant assez faibles, la tâche sera répétée pendant plusieurs secondes afin d'augmenter le rapport signal sur bruit. En alternant bloc d'activation et bloc de repos, on peut ainsi calculer une activation moyenne due à la tâche. Bien sûr, il est tout à fait possible d'avoir plusieurs tâches distinctes réparties sur l'ensemble de l'acquisition. Dans le cadre de mon stage de recherche de Master-2, nous avons mis au point un paradigme en bloc. Ce paradigme incluait 2 stimulations auditives différentes (musique à l'endroit et musique au sens de lecture inversé), les conditions s'alternaient après chaque bloc de repos afin de minimiser les baisses d'activations dues à une habitude des sujets.

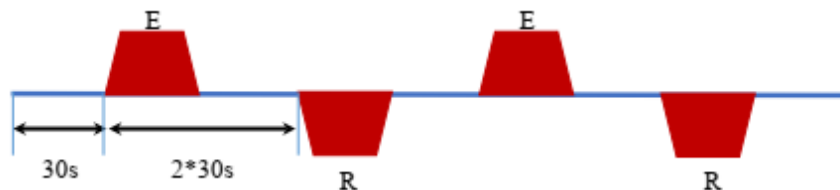


Figure 2: Schéma d'un paradigme en bloc avec une double stimulation. Les blocs E et R représentent réciproquement la stimulation avec la musique lue à l'endroit et à l'envers. (JB Billaud, D. Ducreux, 2015)

Et (iii) le paradigme à évènements (event-related design), cette fois-ci le sujet est passif dans l'IRM et soumis, au cours de la séquence, à plusieurs stimulations (identiques ou multiples) très brèves séparées de longs intervalles (10 à 15s). Ce type de paradigme a l'avantage d'une grande souplesse en termes de dessin expérimental, permettant de mélanger divers types de stimuli, de corréler les données comportementales à chaque stimulus, et d'analyser la réponse par type de stimulus (Hertz-Pannier et al., s. d.).

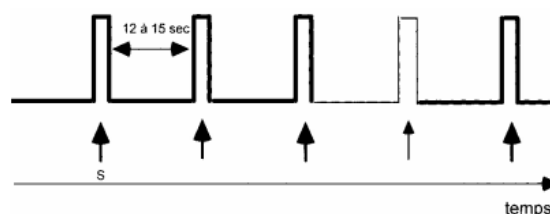


Figure 3: Schéma d'un paradigme évènementiel. (Hertz-Pannier et al., s. d.)

1.2. Une double approche de l'intégration fonctionnelle

Si la phrénologie est une « pseudo-science » du début du XIX^{ème} siècle se basant sur la croyance d'un lien entre la forme du crâne et les « dispositions intellectuelles et morales de l'homme » (« Phrénologie » 2020), elle n'en est pas moins l'ancêtre de l'approche localisationniste du fonctionnement cérébral dont Broca fut l'un des pionniers. Cette approche du fonctionnement cérébral deviendra par la suite, la ségrégation fonctionnelle.

Plus récemment, une nouvelle approche s'est développée dans l'étude du fonctionnement cérébral, l'approche intégrative, plus connue sous le nom de connectivité cérébrale fonctionnelle. Cette dernière est en réalité double, elle est constituée de la connectivité dite fonctionnelle (CF) et de la connectivité dite effective (CE), conceptuellement différentes.

La connectivité fonctionnelle est définie comme un phénomène observable pouvant être quantifié par le biais d'une dépendance statistique entre des signaux neurophysiologiques spatialement distants. La connectivité effective quant à elle fait référence à l'influence qu'un système neuronal exerce sur un autre, que cela soit au niveau microscopique (synaptique) ou macroscopique (cortical) (Karl J. Friston 1994; 2011).

Cependant, comme le rappelle Friston (1994), la connectivité fonctionnelle n'est pas nécessairement issue de la connectivité effective ; en effet, deux signaux peuvent être temporellement corrélés sans être pour autant liés par une dépendance causale ; une dépendance causale pouvant de plus être de nature indirecte.

Plus précisément, la connectivité effective correspond à la notion de couplage et d'influence causale directe. Cela sous-entend donc que son analyse peut être réduite à une comparaison de modèles pouvant ou non être basés sur un certain nombre d'aprioris tel que la présence ou l'absence d'une connexion qui puisse expliquer la présence d'un pattern d'activation. L'analyse de cette connectivité reposera donc sur l'utilisation d'une multitude d'hypothèses, chacune d'elles correspondant à un modèle distinct, et ce dans le but d'expliquer comment les données observées ont été causées. A contrario, la connectivité fonctionnelle ne repose sur aucune inférence causale, mais sur une unique comparaison entre l'existence (H1) ou non (H0) d'une dépendance statistique entre deux régions (Karl J. Friston 2011).

2. Analyse de la connectivité fonctionnelle

- 2.1. Seed-based connectivity measures 58
 - 2.1.1. SBC 58
 - 2.1.2. mSBC 58
 - 2.1.3. wSBC 59
 - 2.1.4. gPPI 59
- 2.2. ROI-to-ROI measures 59
- 2.3. Mesure de réseaux (Voxel-level connectivity) 59
 - 2.3.1. Intrinsic connectivity contrast (ICC) 60
 - 2.3.2. Global Correlation (GCOR) 60
 - 2.3.3. Local Correlation (LCOR) 60
 - 2.3.4. Independent Component Analyses (group-ICA) 60

Dans le cadre de l'IRM fonctionnelle, la connectivité fonctionnelle repose sur l'estimation de la dépendance statistique entre deux sources neurophysiologiques. Le modèle mathématique le plus largement utilisé est celui de la corrélation temporelle.

Il existe 3 grandes approches pour analyser les images au préalable prétraitées : l'ensemencement (seed-based connectivity), l'approche par ségrégation (ROI-to-ROI connectivity) et enfin l'approche globale (Voxel-level connectivity)

La description de ces différentes approches et des différents modèles/mesures mathématiques les composants sera basée sur la documentation de la toolbox CONN. En effet, ce logiciel le plus largement utilisé existe depuis de nombreuses années et propose en outre un très large éventail d'analyses. (Susan Whitfield-Gabrieli et Nieto-Castanon 2012; Nieto-Castanon 2020).

2.1. Seed-Based Connectivity Measures

La mesure de la connectivité basée sur l'ensemencement (seed-based) cherche à identifier et caractériser des patterns de connectivité entre une ou plusieurs régions d'intérêt (ROI) prédéfinies, appelées graines, et l'ensemble des voxels du cerveau. Cette approche est utilisée dans l'étude détaillée des patterns de connectivité d'une ou d'un petit nombre de régions. La mesure la plus usuelle est la seed-based connectivity maps (SBC) mais d'autres mesures telle que la Multivariate Seed-Based Connectivity (mSBC), Weighted Seed-Based Connectivity (wSBC), ou encore la Generalized Psycho-Physiological Interactions (gPPI) sont étudiées.

2.1.1. SBC

On mesure ici le niveau de connectivité entre le ROI/seed et chaque voxel cérébral. Cette mesure est basée sur la transformation de Fisher des coefficients de corrélation bivariée entre le signal BOLD du ROI (moyenne des voxels qu'il contient) et du signal individuel de chaque voxel, au cours du temps. Le résultat final est une cartographie sous la forme d'un Z-score (transformée de Fisher du coefficient de corrélation). La seed faisant souvent partie d'une structure plus large, l'analyse permet de manière indirecte d'évaluer le niveau d'homogénéité au sein de la région corticale d'intérêt.

2.1.2. mSBC

Pour cette mesure, on utilise un calcul de coefficients de corrélation semi-partiel, toujours entre le signal moyen dans le ROI et chacun des voxels. La cartographie par SBC multivariée ou semi-partielle représente le niveau de connectivité direct ou pseudo-effective entre un seed/ROI et chaque voxel après avoir pris en compte les effets que pourraient avoir d'autres ROI sur ce lien. Il ne s'agit pas de connectivité effective à proprement parler puisqu'il n'y a pas de lien de causalité (voir partie consacrée à ce sujet), cependant du fait de son approche multivariée, l'analyse permet de tenir compte de la contribution d'autres ROI dans le calcul de la corrélation d'une paire de ROI.

2.1.3. wSBC

Cette mesure est utilisée pour caractériser la force de la connectivité liée à une tâche ou une condition spécifique. Elle se base sur un modèle linéaire des moindres carrés pondérés (WLS). La pondération temporelle étant définie par l'expérimentateur en identifiant la tâche/condition dans le paradigme expérimental. Il peut s'agir d'un paradigme en bloc ou d'un paradigme par événement. Cette méthode peut cependant être utilisée dans le cadre d'un paradigme de repos. L'interprétation est identique à celle de la SBC classique à la seule différence qu'elle se limite aux durées spécifiques à chaque tâches/conditions.

2.1.4. gPPI

Elle représente le niveau de modulation par une tâche de la connectivité effective entre un ROI et chaque voxel. Cette analyse est principalement utilisée dans l'investigation des patterns de connectivité fonctionnelle dans le cadre d'un design de séquence de type event-related. Cette mesure est basée sur un modèle de régression multiple distinct pour chaque voxel cible.

2.2. ROI-to-ROI measures

Cette approche repose sur l'utilisation d'aprioris anatomiques et consiste à mesurer la connectivité entre plusieurs paires de ROIs. Ces ROIs peuvent être définis manuellement ou par le biais d'atlas anatomiques. Ces mesures permettent une étude simultanée de réseaux entiers. L'approche ROI-to-ROI (RRC) reprend les mêmes méthodes d'analyse que la SBC, mais sous forme matricielle, à savoir l'analyse connectomique « classique » RRC matrices, l'analyse multivariée mRRC matrices, l'analyse pondérée wRRC matrices et la gPPI matrices. Leur interprétation sera sensiblement la même, mais représentera une mesure entre 2 ROIs et non pas un ROI/seed et chaque voxel cérébral.

2.3. Mesure de réseaux (Voxel-Level Connectivity)

Il s'agit ici de tester l'ensemble des paires de voxels du cerveau pour en extraire une série de mesures, interprétable et de taille réduite, au niveau de chaque voxel. Ces mesures peuvent être basées sur des aprioris afin d'estimer comment celles-ci s'expriment au niveau d'un sujet individuel ; ou bien elles peuvent être exploratoires, c'est-à-dire guidées par les données (data-driven measures) afin de faire une estimation au niveau du groupe avant de déterminer comment ces mesures s'expriment au niveau individuel. Typiquement, les mesures « guidées » sont les analyses en composantes principales (PCA)/indépendantes (ICA). L'intérêt majeur d'une approche intervoxel est de pouvoir s'affranchir de la définition d'une ou plusieurs régions d'intérêt, en effet le choix d'un ROI n'est pas toujours possible ou simple, cela peut être dû par exemple à une hétérogénéité fonctionnelle d'une région corticale (Martuzzi et al. 2011).

2.3.1. Intrinsic connectivity contrast (ICC)

l'index de connectivité intrinsèque initialement développé avec (Buckner et al. 2009; Constable et al. 2009), a pour but de mesurer à quel point un voxel donné est connecté à l'ensemble des voxels de substance grise. Pour cela l'index s'appuie sur le calcul du degré de réseau (marqueur issu de la théorie des graphes (Rubinov et Sporns 2010)) c'est-à-dire le nombre de connexions, dépassant un seuil de corrélation fixé, qu'un voxel donné possède. (Martuzzi et al. 2011), propose une nouvelle version prenant également en compte la force des connexions retenues et s'affranchissant du seuil de corrélation. L'analyse ICC permet de voir si (où et comment) les manipulations expérimentales modifient le modèle de connectivité locale.

2.3.2. Global Correlation (GCOR)

Il s'agit ici de calculer le coefficient de corrélation global, c'est-à-dire la valeur moyenne de corrélation entre un voxel individuel et l'ensemble des autres voxels. (Saad et al. 2013) ont proposé de faire un moyennage sur l'ensemble du cerveau de cette mesure de corrélation globale afin d'obtenir une valeur unique pour chaque sujet. Ce moyennage spatiale représente une mesure contrôlant la qualité de la GCOR et pouvant être utilisée en tant que covariante au niveau du sujet pour caractériser les propriétés de corrélation à l'échelle du cerveau.

2.3.3. Local Correlation (LCOR)

Le principe est semblable à celui de la corrélation globale, il s'agit de moyennner les coefficients de corrélation entre un voxel individuel et cette fois-ci non pas l'ensemble des voxels du cerveau, mais uniquement les voxels voisins. Les voxels voisins sont estimés avec un noyau gaussien dont on fixe la taille. Cette mesure est indépendante de la résolution de la séquence d'IRM-f et de la taille du noyau gaussien (au-delà de 52 mm²), elle est également caractéristique du tissu (la SG possède un indice de corrélation locale plus élevé que la SB) (Deshpande, LaConte, Peltier, et al. 2009). Cette mesure permet de représenter la cohérence locale, caractérisée par la force et le signe du coefficient de corrélation, au niveau de chaque voxel.

2.3.4. Independent Component Analyses (group-ICA)

L'ICA appliquée à l'IRM-f se base sur le principe que le cerveau est composé d'un ensemble de sources hémodynamiques statistiquement indépendantes. Les sources sont pondérées afin de spécifier la contribution de chacune d'elles au signal de chaque voxel. (Calhoun et al. 2001) propose une méthode permettant l'utilisation de l'ICA dans le cadre d'une étude de groupe. Le nombre de sources indépendantes et de points de mesure du signal BOLD étant indépendant, Calhoun propose de calculer le nombre de sources en moyennant l'estimation effectuée avec le critère d'information d'Akaike (AIC) et de longueur de description minimale (MDL). Une fois les composantes estimées à partir du groupe (concaténation de l'ensemble des sujets), une reconstruction est effectuée au niveau individuel afin d'obtenir une cartographie des réseaux chez chaque sujet. Ainsi il sera possible d'effectuer une analyse de groupe (analyse de 2^{ème} niveau).

3. Analyse de la connectivité effective

- 3.1. Modèle à équation structurelles (SEM) 62
- 3.2. Modèle de causalité dynamique (DCM) 63
 - 3.2.1. Introduction 63
 - 3.2.2. Formalisme mathématique..... 63
- 3.3. Granger Causality mapping (GCM) 66
 - 3.3.1. Modèle de Roebreck..... 66
 - 3.3.2. Modèle de Deshpande..... 68

Si l'analyse de la connectivité fonctionnelle est très majoritairement effectuée par le biais de calcul de coefficient de corrélation ou d'analyse en composantes indépendantes, la connectivité effective emploie un très large éventail de modèles analytiques parmi lesquels le modèle de causalité dynamique (DCM), le modèle à équations structurelles (SEM) ainsi que le modèle d'autorégression et l'analyse de la causalité de Granger (Deshpande et Hu 2012).

3.1. Modèle à équations structurelles (SEM)

Le modèle à équation structurelle repose sur la combinaison de données de connexion anatomique avec des données fonctionnelles afin de déterminer la neuroanatomie fonctionnelle sous-jacente à une tâche particulière (stimulation) (McIntosh et Gonzalez-Lima 1994). Originellement appliqués sur des données d'imagerie nucléaire chez le rat (TEP-FDG et 2-DG) par McIntosh et Gonzalez-Lima, ils l'ont ensuite appliqué sur des mesures régionales du flux sanguin cérébral humain (imagerie TEP). Le modèle de base proposé par (McIntosh et Gonzalez-Lima 1994) repose sur une analyse de la covariance (dont la corrélation est une version normalisée) à 3 corps X, Y et Z : $Y = \alpha + \beta_{y.x} X + \beta_{y.z} Z + \psi$ et pouvant être représenté sous forme matricielle dont les β représente le poids des relations inter-régions et ψ les influences résiduelles. Les valeurs nulles représentent des relations inexistantes.

$$\begin{bmatrix} X \\ Y \\ Z \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ \beta_{z.x} & 0 & 0 \\ \beta_{y.x} & \beta_{y.z} & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} X \\ Y \\ Z \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \psi_x \\ \psi_y \\ \psi_z \end{bmatrix}$$

Le modèle d'équation structurelle (matricielle) peut être représenté sous forme graphique :

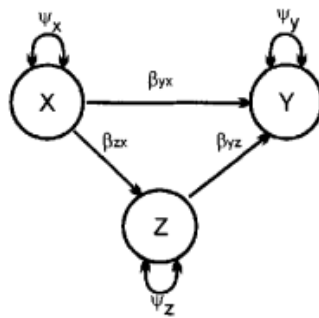


Figure 4: Schéma représentatif du SEM ; Les cercles représentent la variance mesurée à partir des régions X, Y et Z. Les flèches unidirectionnelles représentent le chemin des influences de ces sources de variance les unes sur les autres, la pondération de l'influence étant donnée par β . Les flèches courbes bidirectionnelles représentent les influences résiduelles dont la taille est indiquée par ψ . (McIntosh et Gonzalez-Lima 1994)

McIntosh et Gonzalez-Lima définissent leur modèle comme étant un modèle fonctionnel, proche de la connectivité effective sans pour autant en être. En effet, ce modèle permet d'étudier l'influence fonctionnelle des régions à travers des connexions neuroanatomiques directes et indirectes, cependant il n'y a pas de lien d'« influence qu'un système neural exerce sur un autre, soit au niveau synaptique soit au niveau cortical » tel que le conceptualise Friston avec le « modèle de causalité dynamique (DCM) » (K. J. Friston, Frith, et Frackowiak 1993).

3.2. Modèle de causalité dynamique (DCM)

3.2.1. Introduction

Toujours avec comme objectif final de construire un modèle neural des interactions entre régions corticales, le DCM s'appuie sur l'idée que le cerveau est un système dynamique, déterministe et non linéaire qui est sujet à des entrées (stimulations) et qui produit des outputs (K. J. Friston, Harrison, et Penny 2003). Contrairement à d'autres modèles de CE comme le SEM, on considère ici que la CE est caractérisée par un couplage à un niveau non observable (activité neuronale), il s'agira donc de perturber le système et d'en mesurer la réponse.

Selon (K. J. Friston, Harrison, et Penny 2003), dans le DCM, la réponse au stimulus peut se faire selon 2 voies : la 1^{ère} est un changement direct dans l'état des variables (i.e l'activité neuronale), c'est le cas notamment lors d'une stimulation visuelle, celle-ci induira une réponse directe au sein des aires visuelles. La 2nde voie est indirecte, le stimulus modifie le système à travers une variation des interactions (connectivité).

Enfin, afin de s'adapter au mieux à la complexité des systèmes, les DCMs sont estimés en utilisant des estimateurs bayésiens ou conditionnels et les inférences sur des connexions particulières sont faites en utilisant la densité postérieure ou conditionnelle.

Comme tous les modèles de connectivité effective, le DCM est de prime abord une approche non exploratoire puisqu'elle nécessite le recours à l'utilisation d'une tâche/stimuli au cours de l'expérience. Cependant avec le temps, l'évolution des technologies et l'augmentation des recherches sans stimuli (resting-state), le DCM peut aujourd'hui être utilisé dans l'étude de l'état de repos (Karl J. Friston et al. 2014).

3.2.2. Formalisme mathématique

Basé sur les travaux originels de Friston (K. J. Friston, Harrison, et Penny 2003) et le guide d'utilisation du DCM de Zeidman (Zeidman et al. 2019), nous allons résumer le modèle :

Le DCM décompose le problème neurophysiologique en deux équations :

- $y = g(z, \theta^{(h)}) + X_0\beta_0 + \epsilon$, y est le signal irm observé dans chaque région, g est la fonction hémodynamique par laquelle l'activité neurale z est transformée en signal BOLD, $X_0\beta_0$ est la composante issue du GLM permettant la prise en compte de la condition expérimentale, ϵ est le bruit d'observation.
- $\dot{z} = f(z, U, \theta^{(n)})$, \dot{z} est la variation de l'activité cérébrale due à l'expérimentation, mais qui n'est pas directement observable par IRM. Il s'agit du modèle neural.

Dans le modèle d'origine pour IRM-f, le modèle neural est approximé par le biais d'une série de Taylor. À titre informatif, Friston a récemment proposé une nouvelle version de son modèle remplaçant cette approximation par les équations différentielles utilisées dans le DCM pour EEG et MEG, basées sur un modèle de masse neuronale du microcircuit canonique (K. J.

Friston et al. 2019). Cette nouvelle version permet de fusionner les informations de réponse hémodynamique et électrophysiologique, mais ne sera pas plus développée dans cette thèse.

À la suite de l'approximation par série de Taylor, notre équation neurale devient $\dot{z} = Jz + Cu(t)$ avec C le paramètre matriciel représentant le taux de changement de la réponse neurale due aux « driving inputs » et $u(t)$ le paradigme expérimental (plus précisément, l'ensemble des conditions expérimentales au temps t).

La matrice de connectivité J peut être décomposée en 2 termes afin de décrire la contribution intrinsèque et extrinsèque des régions :

$$J = \underbrace{-0.5 \exp(A_I) \exp\left(\sum_k B_I^{(k)} u_k(t)\right)}_{\text{composante intrinsèque (self-inhibition)}} + \underbrace{A_E + \sum_k B_E^{(k)} u_k(t)}_{\text{composante extrinsèque (inter-régions)}}$$

La composante intrinsèque est définie comme négative du fait de son action auto-inhibitrice, c'est-à-dire la capacité d'une région à ne pas répondre à la stimulation (une analogie intéressante est la résistivité, la capacité naturelle d'un matériau à s'opposer à la circulation du courant électrique) dont la valeur basale est de $-0,5$ Hz.

Les paramètres de connectivité $A(A_I, A_E)$ et $B^{(k)}(B_I^{(k)}, B_E^{(k)})$ sont respectivement la moyenne globale de la connectivité effective ou sa valeur basale et la modulation de la connectivité effective par chaque condition expérimentale $k = 1, 2, \dots, K$.

3.2.2.1. Interprétation des composantes

Composante intrinsèque : plus le paramètre de connexion intrinsèque (A_I, B_I) est positif, plus la région est inhibée et moins elle répondra aux inputs du réseau. Inversement, plus le paramètre sera négatif, moins la région sera inhibée.

Composante extrinsèque : Cette composante représente l'effet interrégional, le signe de A_E va déterminer le fonctionnement de la connexion entre 2 régions, excitatrice si positive, inhibitrice si négative. Le signe de $B_E^{(k)}$ quant à lui représentera l'effet de la condition expérimentale sur la connexion, si positif la connexion est renforcée (elle devient donc plus inhibitrice ou plus excitatrice), et inversement si le signe est négatif.

3.2.2.2. Les stimulations

Le DCM distingue deux types de « stimulations » (experimental inputs) du fait de modes d'action différents sur le système nerveux : les « driving inputs » et les « modulatory inputs ».

- Driving inputs : il s'agit souvent de stimulations brèves provoquant une réponse directe d'un certain nombre de nœuds anatomiques spécifiques. Le changement dans l'activité neurale se répercutera ensuite dans le réseau à la manière d'un ricoché. Nous pouvons

prendre comme exemple les stimulations visuelles (mais également auditives et somesthésiques) qui induiront une réponse sensorielle évoquée dans les aires visuelles primaires pour ensuite se propager dans différentes régions du cerveau.

- Modulatory inputs : contrairement au « driving inputs » qui a une action directe sur le système, le « modulatory input » affecte indirectement le système neural puisqu'il va avoir une action régulatrice sur des connexions spécifiques. Il ne fait donc pas référence à un stimulus particulier, mais plutôt au contexte dans lequel un stimulus est présenté.

Pour bien comprendre la différence entre les deux types d'inputs, nous pouvons prendre l'exemple d'une expérimentation IRM utilisant un paradigme en bloc. Le paradigme en bloc est constitué d'une alternance de périodes de repos (0) et de périodes de stimulations (1). La stimulation pourra être toujours la même ou varier. Prenons le cas d'un paradigme utilisant deux stimulations visuelles, la première est composée de mots, la seconde d'images. L'ensemble des stimulations visuelles sont des « driving inputs » dont l'impact cérébral est représenté par la matrice C . Les deux stimulations étant visuelles, leur « valence » (mots vs images) est alors contextuelle (« modulatory inputs ») et aura donc un effet modulateur. (Zeidman et al. 2019) conseil cependant de limiter les effets modulateurs à l'effet intrinsèque (inhibiteur) afin d'améliorer l'identification des paramètres du modèle.

3.2.2.3. Estimation du modèle (processus d'inversion)

Les bases mathématiques du modèle étant posées, il convient désormais de rechercher les paramètres afin d'obtenir un modèle expérimental le plus réaliste et le moins complexe possible.

Le processus d'estimation commence par la spécification d'un certain nombre d'aprioris ayant pour rôle de contraindre les paramètres du modèle. Ces aprioris seront alors combinés avec les données d'IRM-f observées pour fournir des croyances a posteriori. Les aprioris et les a posteriori ayant la forme d'une densité de probabilités, ils pourront plus tard être comparés.

L'ensemble des aprioris effectués sur les paramètres forment une densité normale multivariée, caractérisée par sa valeur moyenne et sa covariance. Un apriori binaire est fait sur chaque connexion entre les nœuds du modèle, il s'agit de définir le statut de la connexion. Le statut ouvert et fermé dépendra de la variance de la densité de probabilité. En effet chaque paramètre est fixé avec une moyenne nulle (H_0), c'est-à-dire que l'on considère qu'en l'absence de preuve du contraire, il n'y a pas de connexion entre les nœuds ou qu'il n'y a pas d'effet expérimental. La valeur de la variance indiquera à quel point nous sommes incertains de notre hypothèse nulle. Une variance non nulle correspondra à une connexion ouverte, une variance nulle à une connexion fermée (nous sommes certains que H_0 est vrai, quelles que soient les données).

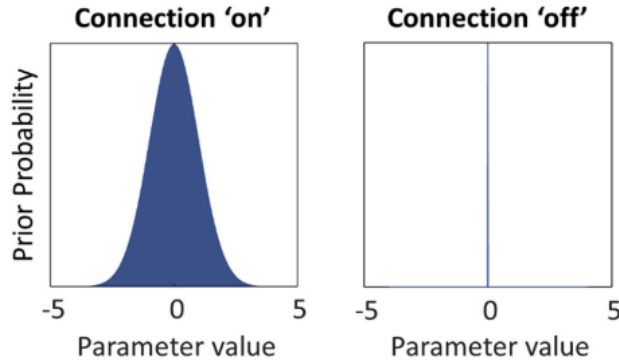


Figure 5: Illustration des aprioris du DCM. Gauche : l'apriori pour un paramètre "activé" est une densité de probabilité gaussienne avec une moyenne nulle et une variance non nulle. Droite : l'apriori pour un paramètre "désactivé" a une variance nulle ou proche de zéro, ce qui signifie que l'on ne s'attend pas à ce qu'il ait une connexion. (Zeidman et al. 2019)

Les aprioris étant définis, les paramètres vont pouvoir être estimés jusqu'à l'obtention d'un modèle collant au plus proche de la réalité observée. Mathématiquement, cela repose sur la maximisation du logarithme de la preuve (evidence) du modèle $\ln p(y|m)$ (p est la probabilité d'avoir observé les données y étant donné le modèle m). Cette valeur est approximée par le calcul de l'énergie libre F .

$$\ln p(y|m) \cong F = accuracy(y, m) - complexity(m)$$

La précision (accuracy) quantifie la ressemblance entre les données prédites par le modèle et celles observées. La complexité est la différence entre la distribution des aprioris et celle des aposterioris (divergence de Kullback-Leibler). La mesure de la complexité permet également de distinguer les paramètres indépendants de ceux qui co-varient.

L'analyse de premier niveau (subject-level) s'achève une fois que la valeur maximale de F atteint. Une analyse de second niveau (p. ex., analyse de groupe) pourra être ensuite réalisée.

3.3. Granger Causality mapping (GCM)

La connectivité effective est définie comme l'influence d'un système neurale sur un autre. Elle tente de résoudre cette problématique en définissant un modèle statique explicite des interactions neurales dirigées. Les récents développements méthodologiques tels que le SEM, le DCM et les estimations bayésiennes nécessitent une présélection des régions d'étude et des suppositions sur l'existence et la direction de l'influence entre chaque région ; une approche par causalité de Granger permet de s'affranchir de cette limitation.

3.3.1. Modèle de Roebreck

(Roebroeck, Formisano, et Goebel 2005) proposent un système de cartographie de la connectivité effective en utilisant une modélisation vectorielle autorégressive (VAR) du signal IRM-f dans un contexte de causalité de Granger.

Soit 2 séries temporelles $x[n]$ et $y[n]$ le signal mesuré au cours du temps de 2 régions cérébrales (ou voxels). La causalité de Granger quantifie l'utilité d'informations uniques d'une des séries pour prédire les valeurs de la seconde. L'antériorité (temporelle) est utilisée pour identifier la direction de la causalité à partir des données.

La série temporelle $x[n]$ peut être modélisée comme un processus vectoriel autorégressif (VAR) d'ordre p :

$$\mathbf{x}[n] = - \sum_{i=1}^p \mathbf{A}[i] \mathbf{x}[n-i] + \mathbf{u}[n]$$

avec $\mathbf{u}[n]$ un bruit blanc multivarié. Les matrices $\mathbf{A}[i]$ sont appelées coefficients d'autorégression, car ils régressent $\mathbf{x}[n]$ sur ses propres valeurs passées. Le modèle VAR peut être vu comme un modèle de prédiction linéaire, prédisant la valeur actuelle $\mathbf{x}[n]$ à partir d'une combinaison linéaire des p plus récentes valeurs.

Afin de mesurer la dépendance linéaire $F_{x,y}$ entre $\mathbf{x}[n]$ et $\mathbf{y}[n]$ en intégrant la causalité de Granger sous la forme d'un vecteur autorégressif, Roebroeck s'appuie sur le modèle proposé par Geweke (Geweke 1982):

$$F_{x,y} = F_{x \rightarrow y} + F_{y \rightarrow x} + F_{x,y}$$

$F_{x,y}$ est la mesure de la dépendance linéaire totale entre les séries x et y . $F_{x \rightarrow y}$ et $F_{y \rightarrow x}$ sont respectivement l'influence directe de x vers y et inversement. $F_{x,y}$ quantifie l'amélioration de la prédiction de la valeur actuelle de x (ou y) en incluant la valeur actuelle de y (ou x), il représente la corrélation résiduelle dans les données qui ne peuvent pas être assignées à une influence causale directe.

Calcul des mesures d'influences par Geweke : Soit 3 VAR modèles impliquant la série $\mathbf{x}[n]$ de dimension K et la série $\mathbf{y}[n]$ de dimension L :

$$\begin{aligned} \mathbf{x}[n] &= - \sum_{i=1}^p \mathbf{A}_x[i] \mathbf{x}[n-i] + \mathbf{u}[n] & \text{var}(\mathbf{u}[n]) &= \mathbf{\Sigma}_1 \\ \mathbf{y}[n] &= - \sum_{i=1}^p \mathbf{A}_y[i] \mathbf{y}[n-i] + \mathbf{v}[n] & \text{var}(\mathbf{v}[n]) &= \mathbf{T}_1 \end{aligned}$$

Et avec $\mathbf{q}[n] = \begin{bmatrix} \mathbf{x}[n] \\ \mathbf{y}[n] \end{bmatrix}$: $\mathbf{q}[n] = - \sum_{i=1}^p \mathbf{A}_q[i] \mathbf{q}[n-i] + \mathbf{w}[n]$ $\text{var}(\mathbf{w}[n]) = \mathbf{Y} = \begin{bmatrix} \mathbf{\Sigma}_2 & \mathbf{C} \\ \mathbf{C}^T & \mathbf{T}_2 \end{bmatrix}$

Les matrices de corrélation résiduelle $\mathbf{\Sigma}_1$, $\mathbf{\Sigma}_2$ et \mathbf{Y} quantifient à quel point nous sommes capables de prédire les valeurs actuelles de x et y à partir de leurs valeurs précédentes.

Les mesures de la dépendance linéaire entre x et y , l'influence linéaire de x vers y et réciproquement ainsi que l'influence instantanée entre x et y sont respectivement définies par :

$$F_{x,y} = \ln(|\Sigma_1| \cdot |T_1| / |Y|)$$

$$F_{x \rightarrow y} = \ln(|T_1| / |T_2|) \quad F_{y \rightarrow x} = \ln(|\Sigma_1| / |\Sigma_2|)$$

$$F_{x,y} = \ln(|\Sigma_2| \cdot |T_2| / |Y|)$$

La cartographie par Causalité de Granger (GCM), en tant qu'approche exploratoire de la cartographie des influences entre une région d'intérêt et le reste du cerveau, constitue un complément très utile aux modèles existants de connectivité effective. En raison de sa dépendance uniquement à l'égard d'hypothèses incorporées dans le concept de causalité de Granger, il peut clarifier quelles interactions sont prises en charge par les informations de priorité temporelle dans les données acquises et quelles autres interactions, mises en évidence uniquement par des corrélations instantanées, nécessitent une modélisation directionnelle explicite.

À ce titre, le GCM peut aider à formuler des hypothèses explicites sur les réseaux fonctionnels et qui pourront ensuite être testées avec des approches basées sur des modèles tel que le DCM.

3.3.2. Modèle de Deshpande

Pour (Deshpande, LaConte, James, et al. 2009), l'étude basée sur l'analyse des interactions entre ROI est limitée du fait qu'elle est majoritairement bivariée, c'est-à-dire qu'elle ne tient pas compte des interactions entre les autres ROIs. Deshpande propose donc un nouveau modèle, toujours basé sur une approche vectorielle autorégressive, mais cette fois-ci, multivariée.

3.3.2.1. Multivariate Granger Causality Analysis

Soit $X(t) = (x_1(t), x_2(t), \dots, x_k(t))^T$ la matrice de données et $x_k(t)$ la série de mesures du k ème ROI.

Soit le paramètre de modèle $A(n)$, p l'ordre et $E(t)$ l'erreur résiduelle ; Le modèle de vecteur autorégressif multivarié (MVAR) appliqué à $X(t)$ et admettant une unique solution est donc :

$$X(t) = \sum_{n=1}^p A(n)X(t-n) + E(t)$$

La valeur de l'ordre p peut être déterminée à l'aide du critère d'information d'Akaike. Après réécriture et transformation dans le domaine fréquentiel, l'équation du MVAR devient :

$$X(f) \left[\delta_{ij} - \sum_{n=1}^p a_{ij}(n)e^{-i2\pi fn} \right] = E(f)$$

δ_{ij} est la fonction delta de Dirac dont la valeur vaut 1 si $i=j$, sinon elle vaut 0.

Si l'on regroupe les éléments $a_{ij}(f)$ sous la forme matricielle, on obtient finalement :

$$X(f)A(f) = E(f) \Rightarrow X(f) = A^{-1}(f)E(f) = H(f)A(f)$$

$H(f)$ est la matrice de transfert du modèle, elle contient l'ensemble des informations sur les interactions entre les séries temporelles. $h_{ij}(f)$ est l'élément de la ligne i et de la colonne j de la matrice $H(f)$. Il est appelé fonction de transfert dirigé (DTF) non normalisée et correspond à l'influence du ROI j sur le ROI i .

Afin de mettre l'accent sur les connexions directes et minimiser les influences médiées, la DTF directe est calculée à partir de $H(f)$.

$$dDTF = \sum_f h_{ij}(f)\eta_{ij}(f) \text{ avec } \eta_{ij}^2(f) = \frac{M_{ij}^2(f)}{M_{ij}(f)M_{ji}(f)}$$

$\eta_{ij}(f)$ est la cohérence partielle entre les ROI i et j . La cohérence partielle est la mesure de la relation linéaire entre 2 sources de signal après suppression de l'influence d'une 3ème source (Albo et al. 2004).

Deshpande propose ensuite de faire une représentation mathématique en utilisant la théorie des graphes, la valeur de dDTF correspondant à l'influence d'un nœud v_i sur un nœud v_j , à la position (v_i, v_j) . À partir de là, différentes mesures topologiques telles que la mesure d'excentricité sont possibles.

3.3.2.2. Excentricité

L'excentricité $E(v)$ d'un nœud v dans un graph G est la mesure de la distance géodésique maximale entre v et l'ensemble des autres nœuds de G . La distance géodésique entre 2 nœuds dans ce graphe pondéré est la somme des influences causale le long du chemin le plus court reliant ces 2 nœuds.

Étant donné que la distance du graphe est mesurée en termes de force de l'influence causale, le chemin le plus court entre deux nœuds indique donc le chemin le long duquel l'influence causale maximale s'exerce.

L'excentricité est liée à l'influence individuelle d'un nœud sur les performances globales du réseau. On dit qu'un nœud v a une influence majeure sur les performances du réseau si son excentricité $E(v)$ est maximale parmi tous les sommets du graphe. Un tel sommet, appelé nœud majeur, exerce une influence maximale sur le comportement du réseau.

4. L'IRM f de repos, de la ségrégation à la l'intégration fonctionnelle

4.1. Les Réseaux cérébraux spontanés - SAM	71
4.2. Analyse du signal BOLD au repos	71
4.3. Identification et classement des réseaux	72
5.1. Mesures générales : Degré, force et coût	74
5.2. Mesures de la ségrégation fonctionnelle	75
5.3. Mesures de l'intégration fonctionnelle	75
5.4. Small-world brain connectivity.....	76
5.5. Mesures de centralité	76
6.1. De l'analyse statique à l'analyse dynamique.....	79
6.2. Méthodes d'analyse de la DFC	79
6.2.1. Analyse par fenêtre glissante.....	80
6.2.2. Analyse temps-fréquence	80
6.2.3. ICA.....	80
6.3. Utilisation de la DFC dans l'étude de troubles psychiatriques	81

4.1. Les Réseaux cérébraux spontanés - SAM

Le principe de l'IRM-f de repos est de mesurer les fluctuations spontanées, de basse fréquence ($< 0,1$ Hz), du signal BOLD. Cette technique a permis de mettre en évidence l'existence de réseaux dits de repos et de synchronicité d'activation (au repos) de régions corticales, spatialement distinctes.

On définit les cartes de co-activités spatiales (SAM, Spontaneous co-Activity Map) comme des fluctuations conjointes, significatives et spontanées exhibant des réseaux spécifiques au repos (Biswal et al. 1995). Cette appellation est large, car elle regroupe aussi bien des réseaux communs à une population, les réseaux de repos (RSN, resting-state networks), que ceux propres à un sujet ou à une session IRMf, les réseaux idiosyncrasiques.

Le RSN le plus fondamental est le « réseau du mode par défaut » (DMN), identifié en 1er par Raichle en Tomographie à émission de positons (TEP). Les sujets au repos et les yeux fermés présentent une activité dans différentes régions corticales qui diminue lors de la réalisation d'une tâche cognitive. Le DMN a par la suite été identifié en IRM-f par Greicius. Il existerait au repos 2 systèmes opposés, l'un incluant le DMN et l'autre composé lié à l'attention et la réalisation de tâches (incluant les RSNs somatosensoriel, visuel, et attentionnel). (Lee, Smyser, et Shimony 2013)

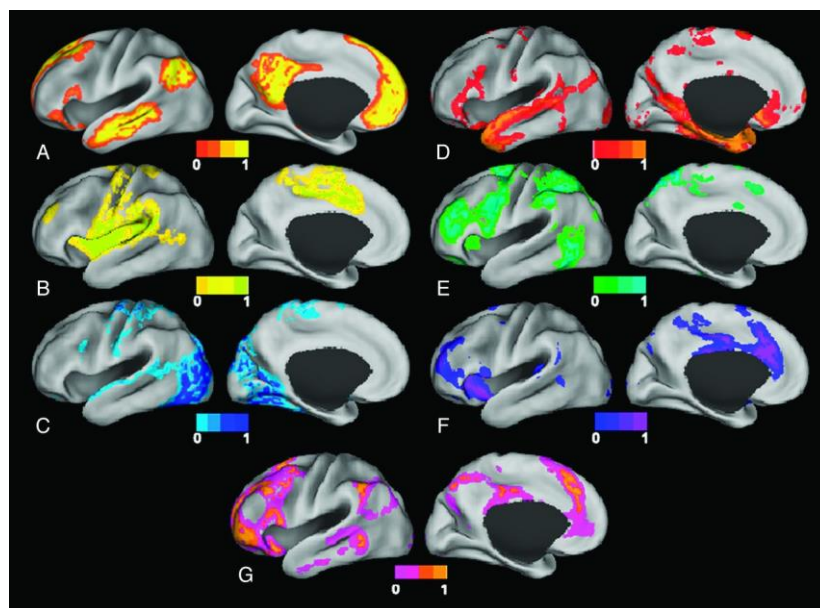


Figure 6: Représentation surfacique des RSNs. A, RMD. B, réseau sensorimoteur. C, réseau visuel. D, réseau du langage. E, réseau attentionnel dorsal. F, réseau attentionnel ventral. G, réseau front pariétal de contrôle. (Lee, Smyser, et Shimony 2013)

4.2. Analyse du signal BOLD au repos

Parmi les méthodes d'analyse du signal BOLD au repos, on retrouve la seed-based qui consiste à calculer la corrélation temporelle (connectivité fonctionnelle) ou la dépendance temporelle (connectivité effective) entre le signal d'un ROI et d'un autre ROI ou d'un voxel.

Une autre approche, assez populaire, est l'analyse en composantes indépendantes (ICA) dont le but est de maximiser l'indépendance statistique entre les composantes. Dans le cadre de la rs-fMRI, l'ICA peut être utilisée pour identifier spatialement des RSNs. L'ICA étant une méthode d'analyse guidée par les données, elle a l'avantage de ne requérir que peu d'a priori, mais obligera à identifier, manuellement ou par le biais d'un algorithme, quelles composantes correspondent à un RSN et lesquelles correspondent à du bruit (Lee, Smyser, et Shimony 2013). Une fois les composantes d'intérêt sélectionnées, elles peuvent être traitées de la même manière qu'un ROI afin d'établir un connectome fonctionnel.

4.3. Identification et classement des réseaux

Une fois les analyses de dépendance ou de synchronisation entre les paires de signaux effectuées, il convient d'identifier et de classer les réseaux afin de pouvoir, par la suite, les comparer.

Parmi les approches les plus plébiscitées, nous retrouvons :

- La méthode des graphes : On part du principe qu'un réseau est composé de nœuds et de connexions. Dans le cas présent, les ROIs peuvent être considérés comme des nœuds et la corrélation inter-ROIs comme la connectivité entre les nœuds. À partir de ce modèle, on peut étudier différentes caractéristiques tel que la longueur moyenne des chemins, une mesure de la connectivité globale. Une autre mesure d'intérêt est le coefficient de regroupement qui est relié à la connectivité des nœuds voisins et reflète la présence de petits sous-réseaux.
- Les algorithmes de regroupement (clustering) : Ces algorithmes tentent de regrouper les éléments qui sont similaires sur la base d'un ensemble de caractéristiques pertinentes au problème d'intérêt. Les algorithmes les plus populaires sont celui de la hiérarchisation des données (construction d'un dendrogramme pour tous les membres) ainsi que les algorithmes des K-moyens et des c-moyens (fuzzy-c-means clustering algorithms). Pour ces derniers, on cherche à regrouper les n voxels en k ensembles $S = \{S_1, S_2, \dots, S_k\}$ ($k \leq n$) en minimisant la distance entre les points à l'intérieur de chaque cluster. L'algorithme effectue une itération pour mettre à jour les appartenances et les centres de cluster jusqu'à ce que la convergence soit atteinte.
- La classification des modèles multivariés : méthode de machine learning, à partir d'un jeu de données important, on entraîne les algorithmes à identifier des patrons. On les applique ensuite pour classer un nouvel ensemble de données. Par exemple, on peut identifier des ensembles spécifiques de modèles ou d'entités pour chaque RSN et les utiliser pour identifier les réseaux dans un nouvel ensemble de données.

5. Analyse des réseaux (théorie des graphes appliquée aux connectomes)

5.1. Mesures générales : Degré, force et coût	74
5.2. Mesures de la ségrégation fonctionnelle	75
5.3. Mesures de l'intégration fonctionnelle	75
5.4. Small-world brain connectivity.....	76
5.5. Mesures de centralité	76

Le développement des méthodes d'imagerie et d'électrophysiologie pour étudier le cerveau, sa structure et son fonctionnement a conduit à la production de jeux de données de plus en plus large et de plus en plus complexe. Afin de pouvoir caractériser ces jeux de données, de nouvelles approches ont donc vu le jour. L'une de ces approches est l'analyse des réseaux complexes qui, reposant sur la théorie mathématique des graphes, décrit les propriétés d'un système complexe en quantifiant la topologie de sa représentation en réseau. (Rubinov et Sporns 2010)

Un graphe est un système complexe défini par un ensemble de nœuds (sommets) reliés par des liens (arêtes). Dans le cadre d'un réseau cérébral, les nœuds sont en général des ROIs et les connexions peuvent être de nature anatomique (p. ex. les fibres de substances blanches pour la connectivité structurelle), fonctionnelle (p. ex. coefficient de corrélation temporelle) ou effectif (p. ex. coefficient de causalité de Granger).

En plus du type de connectivité et des spécificités de mesure (p. ex. la résolution temporelle), les liens peuvent être également être différenciés sur la base de leur poids et de leur direction. Par exemple, les liens binaires indiquent la présence ou l'absence de connexion tandis que les liens pondérés contiennent également l'information sur la force de la connexion. En connectivité structurelle, la pondération peut être effectuée avec la taille, la densité ou la cohérence des faisceaux ; en connectivité fonctionnelle et effective, le poids des connexions représentera respectivement la magnitude de corrélation et d'interaction causale. L'utilisation d'un coefficient de seuillage basé sur le poids des connexions pourra facilement filtrer les données et ainsi éliminer les connexions potentiellement non significatives, car trop faibles. Idéalement, les réseaux devraient être caractérisés à partir d'une large gamme de seuils.

5.1. Mesures générales : Degré, force et coût

L'une des métriques les plus basiques et fondamentales de la théorie des graphes est le degré d'un nœud. Il s'agit tout simplement du nombre de connexions directes du nœud d'intérêt, en pratique le degré est aussi égal au nombre de voisins de ce nœud.

$$d_i = \sum_{j \in N} a_{ij}, \text{ le degré d'un nœud } i \text{ et } d = \frac{\sum_{i \in N} d_i}{N} \text{ le degré du graph}$$

Les degrés de l'ensemble des nœuds du réseau constituent donc la distribution des degrés qui est un marqueur important du développement du réseau et de sa résilience. Le degré moyen quant à lui est communément utilisé comme une mesure de densité.

Dans le cas d'un graphe pondéré, si le degré est calculé en sommant le poids des connexions et non plus son nombre, il sera appelé force (strength). Pour un graphe dirigé, on distinguera le degré de connexions entrantes et sortantes ; on peut ainsi définir la notion de coût d'un nœud, c'est-à-dire le ratio entre le nombre de connexions sortantes et le nombre de connexions entrantes.

$$c_i = \frac{\sum_{j \in N} a_{ij}}{N - 1}, \text{ le coût d'un nœud } i \text{ et } c = \frac{\sum_{i \in N} c_i}{N} \text{ le coût du graph}$$

5.2. Mesures de la ségrégation fonctionnelle

La ségrégation fonctionnelle cérébrale sous-entend l'idée qu'il existe un ensemble de régions cérébrales spécialisées dans un traitement particulier, c'est le cas par exemple les aires de Brocca et de Wernicke, deux aires cérébrales impliquées dans le traitement du langage. Ici, l'idée est comparable, on considère qu'une fonction spécialisée peut être réalisée par des groupes densément interconnectés. Les mesures de ségrégation quantifient principalement la présence de tels groupes, appelés clusters ou modules, au sein d'un réseau. La présence de clusters dans un réseau anatomique (connectome structurel) suggère l'existence potentielle d'une ségrégation fonctionnelle tandis que dans un réseau fonctionnel, la présence de clusters suggère une organisation indiquant un traitement neuronal ségrégué.

Une mesure simple de la ségrégation est l'identification de triangles, c'est-à-dire un graphe régulier constitué de 3 sommets, de 3 arêtes et d'une distribution de degré égale à 2. Un grand nombre de triangles impliquera une ségrégation.

$$t_i = \frac{1}{2} \sum_{j,h \in N} a_{ij} a_{ih} a_{jh}, \text{ le nombre de triangles autour d'un nœud } i$$

On définit le coefficient de regroupement (clustering coefficient) comme la fraction de triangle d'un nœud, c'est-à-dire la fraction des nœuds voisins qui sont voisins les uns avec les autres.

$$CC_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in N} \frac{2t_i}{d_i(d_i - 1)}, \text{ le coefficient de regroupement}$$

À l'échelle du réseau, on calculera soit le coefficient de regroupement moyen soit la transitivité qui est une normalisation collective du coefficient de regroupement.

Un autre type de mesure de la ségrégation est la structure modulaire. Elle décrit la présence de groupes de régions densément interconnectés, mais également la taille et la composition des groupes. La modularité repose sur la subdivision du réseau en groupes de nœuds maximisant les connexions intragroupes et minimisant les connexions inter-groupes. La modularité est la mesure cette subdivision dont le calcul est le suivant (Newman 2004) :

$$Q = \sum_{u \in M} \left[e_{uu} - \left(\sum_{v \in M} e_{uv} \right)^2 \right]$$

Le réseau est totalement subdivisé en un ensemble de modules M qui ne se chevauchent pas, e_{uv} est la proportion de connexions qui relient les nœuds des modules u et v .

5.3. Mesures de l'intégration fonctionnelle

L'intégration fonctionnelle est la capacité de combiner rapidement des informations spécialisées provenant de différentes régions cérébrales. Les mesures d'intégration caractérisent ce concept en estimant la facilité avec laquelle les régions du cerveau communiquent et sont généralement basées sur le concept de chemin (path). Les chemins sont des séquences de nœuds et de liens distincts qui dans les réseaux anatomiques représentent des voies potentielles de flux

d'informations entre des paires de régions cérébrales. Les longueurs de parcours (path lengths) estiment donc le potentiel d'intégration fonctionnelle entre les régions cérébrales, les parcours les plus courts impliquant un potentiel d'intégration plus important.

On définit par efficacité globale (global efficiency) la valeur inverse de la longueur moyenne du chemin le plus court de l'ensemble des paires de nœuds du réseau. Si deux nœuds ne sont pas connectés, on attribue une valeur infinie au chemin, ainsi l'efficacité de la connexion est nulle. (Ek, VerSchneider, et Narayan 2015).

Si une longueur de chemin binaire est égale au nombre de connexions dans le chemin, une longueur de chemin pondérée est égale à la somme totale des longueurs de lien individuelles. Les longueurs de lien sont inversement liées aux poids des liens, car les poids importants représentent généralement des associations fortes et une grande proximité.

Les longueurs de connexion sont généralement sans dimension et ne représentent pas de distance spatiale ou métrique.

5.4. Small-world brain connectivity

La connectivité structurelle du cerveau est pensée comme conciliant les exigences opposées de l'intégration fonctionnelle et de la ségrégation. Un réseau anatomique bien conçu pourrait donc combiner la présence de modules fonctionnellement spécialisés (séparés) avec un nombre robuste de liaisons intermodulaires (intégratrices). Cette conception est communément appelée « small-world » et semble être une organisation omniprésente de la connectivité structurelle.

Une mesure de ce « small-world » a été proposée par (Humphries et Gurney 2008) cependant elle peut donner des faux positifs, c'est-à-dire des réseaux ayant une forte ségrégation, mais une faible intégration. En conséquence de quoi, l'étude d'une **caractérisation distincte** de l'intégration et de la ségrégation, reste indispensable.

5.5. Mesures de centralité

Certaines régions ont un rôle central (hubs) du fait de leurs interactions avec de multiples régions, facilitant ainsi l'intégration fonctionnelle.

Le degré, dont nous avons déjà discuté, est l'une des mesures de centralité les plus communes. Son interprétation neurobiologique est simple, les nœuds avec un fort degré interagissent, structurellement et fonctionnellement, avec de nombreux autres nœuds du réseau. Le degré peut être une mesure très sensible notamment dans les réseaux avec une distribution des degrés qui n'est pas homogène.

Dans les réseaux anatomiques modulaires, des mesures basées sur les degrés de la connectivité intramodule et intermodules peuvent être utiles pour classer de manière heuristique les nœuds en groupes fonctionnels distincts (Guimerà et Nunes Amaral 2005). Le coefficient de participation complémentaire évalue la diversité des connexions intermodulaires des nœuds individuels.

Les nœuds à haut degré intramodulaire, mais à faible coefficient de participation (appelés hubs provinciaux) sont donc susceptibles de jouer un rôle important dans la facilitation de la ségrégation modulaire. En revanche, les nœuds à fort coefficient de participation (appelés hubs de connexion) sont susceptibles de faciliter l'intégration intermodulaire globale.

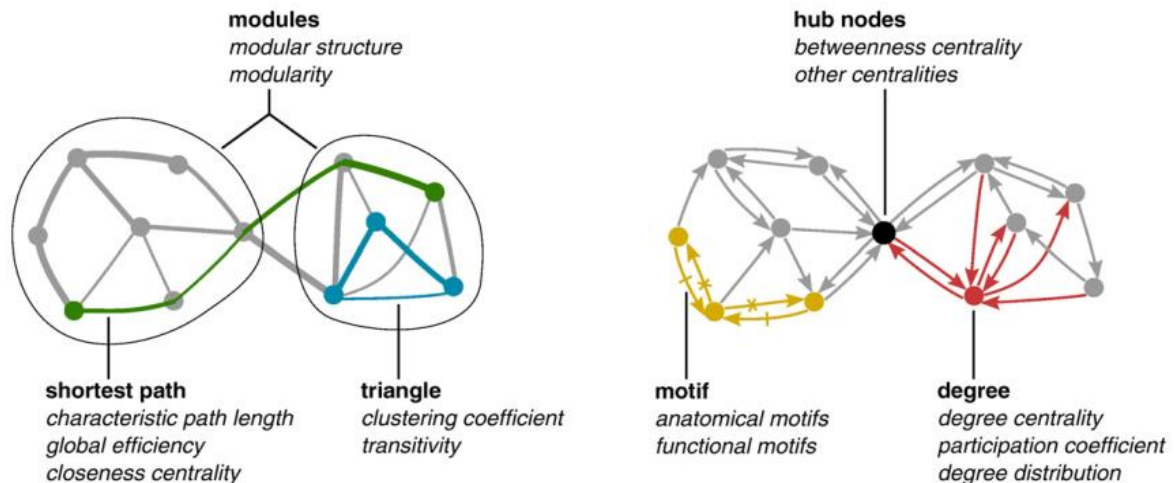


Figure 7: Mesures de la topologie d'un réseau. Les mesures d'intégration sont basées sur les longueurs de trajet les plus courtes (vert), tandis que les mesures de ségrégation sont souvent basées sur le nombre de triangles (bleu), mais incluent également une décomposition plus sophistiquée en modules (ovales). Les mesures de centralité peuvent être basées sur le degré du nœud (rouge) ou sur la longueur et le nombre de chemins les plus courts entre les nœuds. Les nœuds concentrateurs (noirs) reposent souvent sur un nombre élevé de chemins les plus courts et, par conséquent, ont souvent une centralité d'interdépendance élevée. Les modèles de connectivité locale sont quantifiés par des motifs de réseau (jaune), (Rubinov et Sporns 2010).

Les mesures de centralité peuvent avoir différentes interprétations dans les réseaux anatomiques et fonctionnels. Par exemple, les nœuds anatomiquement centraux facilitent souvent l'intégration et, par conséquent, permettent des liens fonctionnels entre des régions anatomiquement non connectés. Ces liens à leur tour rendent les nœuds centraux moins proéminents et réduisent ainsi la sensibilité des mesures de centralité dans les réseaux fonctionnels. De plus, les mesures de centralité basées sur le chemin dans les réseaux fonctionnels sont soumises aux mêmes mises en garde interprétatives que les mesures d'intégration basées sur le chemin.

6. Méthodologie et intérêt de la connectivité fonctionnelle dynamique (DFC)

6.1. De l'analyse statique à l'analyse dynamique.....	79
6.2. Méthodes d'analyse de la DFC	79
6.2.1. Analyse par fenêtre glissante.....	80
6.2.2. Analyse temps-fréquence	80
6.2.3. ICA.....	80
6.3. Utilisation de la DFC dans l'étude de troubles psychiatriques	81

6.1. De l'analyse statique à l'analyse dynamique

L'analyse des données d'IRM-f et par extension l'analyse de la connectivité fonctionnelle sont à l'origine statique afin de faciliter leur mise en œuvre, les récents développements dans le domaine des neurosciences computationnelles permettent une étude dynamique des images.

Bien que l'étude des données d'IRM-f sur l'ensemble de la durée des enregistrements (approche statique) ait permis de très nombreuses avancées dans la compréhension du fonctionnement cérébral, cela induit un phénomène de moyennage spatio-temporelle des résultats. Un nouvel enjeu est donc apparu au cours de la dernière décennie : quantifier les changements des mesures de connectivité fonctionnelle au cours du temps afin de fournir un aperçu des propriétés cérébrales du cerveau (Hutchison et al. 2013).

L'importance de la prise en compte du facteur temps peut être illustrée par la figure suivante, une analyse statique ne prendra pas en compte les effets transitoires, qui par définition « s'expriment » de manière beaucoup plus faible que des effets quasi permanents.

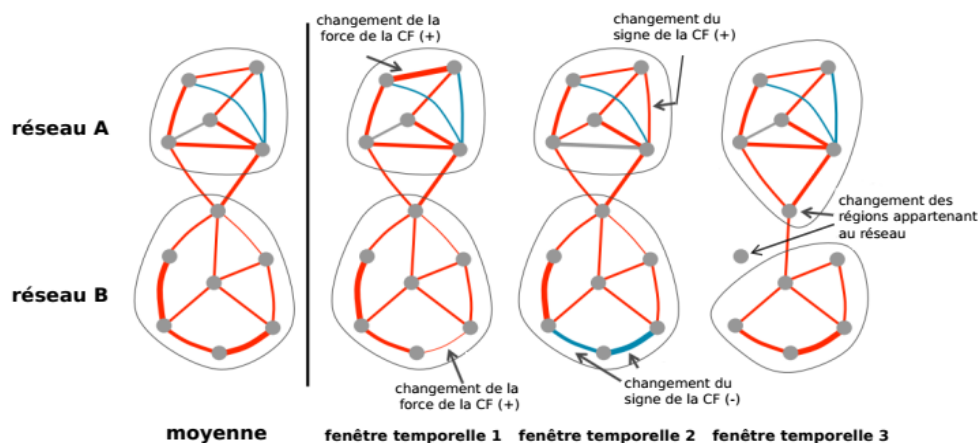


Figure 8: Connectivité statique vs connectivité dynamique ; (Sourty 2016)

6.2. Méthodes d'analyse de la DFC

Deux approches existent avec des méthodes d'analyses différentes, mais pouvant souvent être utilisés indifféremment de l'approche souhaitée. La première approche consiste à étudier les variations de synchronicité entre des paires de régions ou de réseaux. La seconde approche se focalise sur l'identification de changement de patrons de synchronisation au sein d'un réseau (Hutchison et al. 2013; Sourty 2016)

Nous décrivons ici quelques méthodes d'analyse parmi les plus plébiscitées : l'analyse par fenêtre glissante, l'analyse par composante indépendante (ICA) et l'analyse temps-fréquence.

6.2.1. Analyse par fenêtre glissante

Utilisée depuis longtemps en électrophysiologie, cette méthode consiste à découper l'enregistrement en différents segments à l'aide d'une fenêtre temporelle, d'une durée choisie, qui est translatée d'un nombre de points fixé. Ce dernier définit la période de recouvrement entre chacune des fenêtres. La connectivité fonctionnelle est ensuite calculée au sein de chaque fenêtre.

Cette méthode a le gros avantage de pouvoir être utilisée pour n'importe quelle mesure de connectivité fonctionnelle à partir du moment où les fenêtres contiennent un nombre suffisant de points afin d'avoir un calcul robuste. Dans le cas d'une étude au repos, afin d'intégrer les fréquences de fluctuation du signal BOLD au repos, la durée des fenêtres devra être comprise entre 12,5 et 250s.

Outre l'analyse de la connectivité fonctionnelle au sein de chaque fenêtre temporelle (Nieto-Castanon 2020) propose également de calculer la variabilité de la mesure de connectivité (que ce soit de la SBC, de la RRC ou n'importe quel autre type de connectivité disponible dans la toolbox CONN) à travers le temps afin de caractériser les propriétés dynamiques de la connectivité. Prenons l'exemple d'une analyse RRC, la dvRRC (Dynamic Variability in ROI-to-ROI connectivity) représente le degré de variabilité temporelle dans la connectivité fonctionnelle entre paires de ROIs. Elle est définie comme l'écart-type de la mesure de corrélation ou de régression entre deux ROIs et est calculée à l'aide des moindres carrés pondérés (WLS).

Dans le cadre des modèles reproductibles de corrélation par fenêtre glissante, le calcul des corrélations au sein de chaque fenêtre n'est pas une fin en soi, le recours à des métriques (p.ex. théorie des graphes (Q. Yu et al. 2015)), des clusters ou encore une ICA (Allen et al. 2014), permettra de rechercher la présence de modèles transitoires reproductibles de corrélation inter-régions (« états de connectivité ») et leur évolution.

6.2.2. Analyse temps-fréquence

Toujours dans l'héritage des développements analytique en électrophysiologie, la fenêtre glissante (imposant une contrainte de durée des portions de signal) peut être remplacée par une transformée temps-fréquence par ondelettes afin d'analyser le signal par cohérence.

(C. Chang et Glover 2010) ont été les premiers à utiliser l'analyse de cohérence par ondelettes pour mesurer la DFC. Il s'agit d'une méthode d'analyse de la cohérence et du décalage de phase entre deux séries temporelles en fonction du temps et de la fréquence. Les valeurs de cohérence permettent de trouver des régions dans l'espace « temps-fréquence » où les deux signaux co-varient, mais n'ont pas nécessairement une haute puissance commune (Sourty 2016).

6.2.3. ICA

L'ICA est une méthode d'analyse couramment utilisée en IRM-f afin d'identifier des sources de signal spatialement indépendantes et dont les voxels qui les composent ont des décours temporels très proches au sein d'une même source. Les sources trouvées par cette analyse peuvent

correspondre à du bruit, des artefacts, des réseaux cérébraux spontanés ou liés à une tâche. Ce type d'ICA est dire « spatiale ».

Cependant une approche « temporelle » de l'ICA est possible en postulant qu'un chevauchement spatial des réseaux est possible, c'est-à-dire qu'une région peut être impliquée dans le fonctionnement de plusieurs réseaux. Bien que se chevauchant, ces réseaux fonctionnels sont distincts et donc temporellement indépendants. C'est ce qu'on suppose (S. M. Smith et al. 2012) afin d'identifier des réseaux temporellement indépendants qui diffèrent des réseaux de repos identifiés par ICA spatiale et par SBC.

6.3. Utilisation de la DFC dans l'étude de troubles psychiatriques

Une approche dynamique de la connectivité fonctionnelle est de plus en plus utilisée dans l'étude des troubles psychiatriques tels que l'autisme (Bernas, Aldenkamp, et Zinger 2018), la schizophrénie (Sakoğlu et al. 2010; Damaraju et al. 2014; Q. Yu et al. 2015), ou encore le TSPT (X. Li et al. 2014; Ou et al. 2015; Jin et al. 2017; Fu et al. 2019).

Autisme : À partir d'une extraction des réseaux au repos par group-ICA, (Bernas, Aldenkamp, et Zinger 2018) ont effectué une mesure de la neuro-dynamique cérébrale chez des sujets ayant un trouble du spectre autistique. Cette mesure, basée sur un calcul de cohérence par ondelettes, a permis de classer avec une haute précision (précision : 86,7%, sensibilité : 91,7%, spécificité : 83,3%) des sujets autistiques et des sujets sains. Ils ont ainsi montré que leur méthode est un biomarqueur du trouble du spectre autistique et pourrait être utilisée à des fins diagnostiques.

Schizophrénie : À l'aide d'une analyse dynamique (fenêtre glissante) de réseaux extraient par group-ICA, (Sakoğlu et al. 2010) ont rapporté que les patients schizophrènes présentaient des fonctions motrices, sensorielles et cognitives moins cloisonnées et une activité du réseau de mode par défaut moins isolée lorsqu'ils étaient engagés dans une tâche.

(Damaraju et al. 2014) ont appliqué l'approche de DFC proposée par (Allen et al. 2014) chez une importante cohorte de patients schizophrènes (N=151) et témoins sains (N=163) afin d'extraire 47 réseaux fonctionnels. Après application d'une fenêtre glissante et d'un regroupement (K-means clustering), cinq états de connectivités fonctionnelles ont été caractérisés. Les résultats de la DFC montrent que, en moyenne, les patients passent moins de temps dans des états caractérisés par une forte connectivité à grande distance (thalamo-corticale) et que les patrons anormaux de connectivité sont plus prononcés au cours de ces états de connectivité. Cela suggère que les patients schizophrènes ont tendance à s'attarder dans un état de connectivité « faible » et relativement « rigide », tandis que les sujets contrôles alternent entre les différents états de connectivité et sont donc probablement plus rapides dans le recrutement des ressources nécessaires pour faire face à l'évolution des exigences des tâches.

Toujours avec une méthode basée sur une identification des réseaux par group-ICA et un découpage temporel par fenêtre glissante, (Q. Yu et al. 2015) montrent que les patients Schizophrènes ont une diminution de la variance au cours du temps des métriques graphiques tel que la force de connectivité, le coefficient de regroupement et l'efficacité globale. Il apparaît

également que les patients schizophrènes présentent une plus large différence entre les états de connectivité et les patterns de connectivité stationnaire. Ces résultats mettent en avant l'altération de la dynamique des graphes de connectivité fonctionnelle et donc la perturbation des performances de la dynamique cérébrale par la maladie.

TSPT : (Ou et al. 2015) ont cherchés à caractériser et différencier des états cérébraux fonctionnels (Functional Brain States, FBS) par le biais d'une mesure dynamique de la connectivité cérébrale par fenêtre glissante (Functional Connectivity States, FCS). Après regroupement des FCS, les séquences de FCS de chaque sujet ont été transformées en séquences d'observations symboliques à partir desquels un apprentissage par modèle caché de Markov (HMM) a été réalisé afin de caractériser la dynamique de transition des paternes de FBS. L'apprentissage par HMM a été également utilisé pour tenter de classifier les sujets (TSPT ou contrôle) en fonction de leurs FCS, avec un taux de réussite de 84% pour les TSPT et 86% pour les contrôles. Résultat intéressant, la prédiction avec le HMM montre que lorsque le TSPT entre dans un état psychologique négatif (mood state), il aurait des difficultés à se désengager. (Jin et al. 2017) pour leur part ont calculés de façon statique et dynamique la connectivité fonctionnelle et effective (Causalité de Granger) sur 190 ROI. Après réduction des données issues des différentes métriques de connectivité par RCE-SVM (Recursive Cluster Elimination – Support Vector Machines), il apparaît que les patients TSPT présentent une connectivité (statique) globale plus élevée que les sujets-contrôles, mais avec une variabilité temporelle plus faible. Cette différence de connectivité s'exprime notamment au niveau des connexions entre le cortex et le cervelet, du cortex préfrontal moyen, du cortex pré et post-central ainsi que du noyau caudé et de l'insula.

Ces quelques études axées montrent une grande diversité méthodologique dans l'approche dynamique de la connectivité cérébrale ainsi que son grand intérêt dans le champ de la neuropsychiatrie. La connectivité cérébrale dynamique permet d'accéder à une grande quantité d'informations aussi diverses que variées venant pleinement compléter les informations obtenues par les analyses statiques.

Partie III. Méthodologies pour l'étude du système nerveux périphérique

1. LA VRC : UNE MESURE REFLÉTANT L'ACTIVITÉ DU SNA.....	85
2. MESURES NON-LINÉAIRES	91

1. La VRC : une mesure reflétant l'activité du SNA

1.1. Système nerveux Autonome (SNA)	86
1.2. Du SNA au signal VRC	87
1.3. Mesures dans le domaine temporel.....	89
1.3.1. Variables directement dérivées du signal de la VRC	89
1.3.2. Variables dérivées de la différence entre les intervalles RR	89
1.4. Mesures dans le domaine fréquentiel.....	90
1.4.1. Bande des ultra basses fréquences (ULF band ; ≤ 0.0033 Hz).....	90
1.4.2. Bande des très basses fréquences (VLF band ; 0.0033–0.04 Hz)	90
1.4.3. Bande des basses fréquences (LF band ; 0.04–0.15 Hz).....	90
1.4.4. Bande des hautes fréquences (HF band ; 0.15–0.40 Hz).....	90

1.1. Système nerveux Autonome (SNA)

La qualité d'adaptation d'un organisme à passer d'un état d'alerte à un retour au calme est liée à la capacité du SNA à répondre aux demandes de l'environnement. Elle se mesure au niveau périphérique à partir de la variation du rythme cardiaque qui reflète la réponse du SNA. Le SNA comprend deux branches : la branche sympathique (SNAS) adrénérgique et la branche parasympathique (SNAP) cholinérgique sont antagonistes et en interaction permanente dans la régulation du rythme cardiaque, mais aussi de la tension artérielle. Ces systèmes agissent sur le cœur respectivement par l'intermédiaire du ganglion stellaire et du nerf vague. Le SNAS et le SNAP intègrent également des ordres provenant du système nerveux central (Figure 9) ; Ainsi le cortex frontal et l'amygdale sont en interaction avec le système nerveux vagal : ils reçoivent des informations de cet axe nerveux autonome et ils en contrôlent le niveau d'activation. De ce fait, la variabilité du rythme cardiaque (VRC) est à la fois un indicateur de la régulation du système nerveux central sur le système nerveux autonome et du feedback des neurones périphériques parasympathiques au niveau central (Electrophysiology 1996).

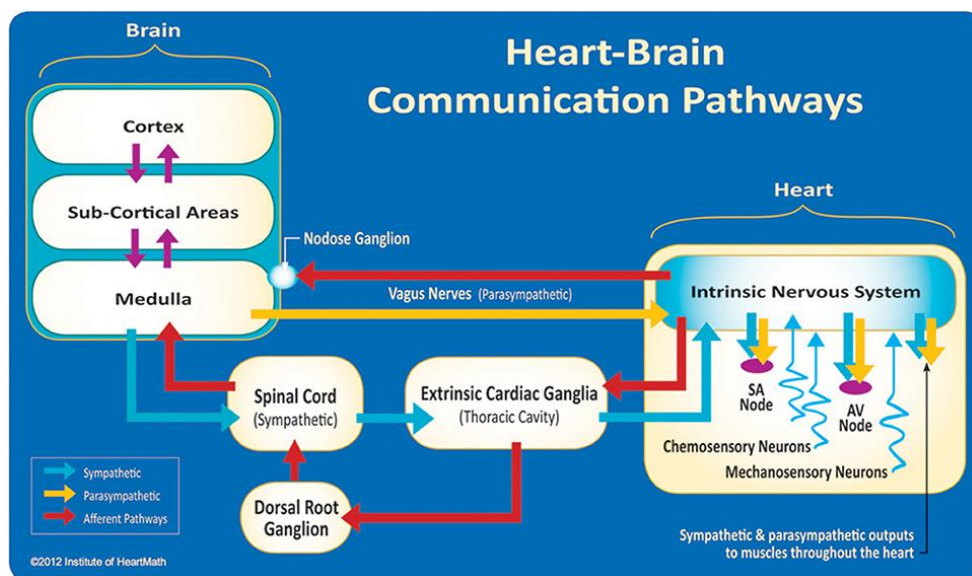


Figure 9 : Les voies de communication neuronales interagissant entre le cœur et le cerveau sont responsables de la génération de la VRC. Le système nerveux cardiaque intrinsèque intègre des informations provenant du système nerveux extrinsèque et des neurites sensoriels du cœur. Les ganglions cardiaques extrinsèques situés dans la cavité thoracique ont des connexions avec les poumons et l'œsophage et sont indirectement connectés via la moelle épinière à de nombreux autres organes tels que la peau et les artères. Le nerf vague (parasympathique) est principalement constitué de fibres afférentes (s'écoulant vers le cerveau) qui se connectent à la moelle, après avoir traversé le ganglion plexiforme. Crédit : Institute of HeartMath. (Shaffer, McCraty, et Zerr 2014).

La régulation du rythme cardiaque par le SNA est également fortement influencée par la respiration. L'inspiration inhibe temporairement l'influence du parasympathique et produit une accélération du rythme cardiaque (RC) ; L'expiration, au contraire, stimule le système nerveux parasympathique et induit un ralentissement du RC. Ces oscillations rythmiques produites par la respiration sont appelées l'arythmie respiratoire sinusale (ASR) (Berntson et al. 1997). Compte tenu du temps de délai d'action rapide, l'arythmie sinusale respiratoire est principalement sous l'influence du parasympathique et représente un bon reflet de son activité sur la VRC.

1.2. Du SNA au signal VRC

Dans un enregistrement électrocardiographique (ECG) continu, chaque complexe QRS est détecté afin d'identifier les intervalles dits normaux à normaux (NN), c'est-à-dire tous les intervalles entre les complexes QRS adjacents résultant de la dépolarisation des ganglions sinusiens (ou rythme cardiaque instantanée). Les méthodes d'analyse automatique du signal ECG (en vue de calculer la VRC) privilégient la détection des pics R du fait de leur amplitude (Figure 10). Bien que sur le plan théorique, il y ait une légère différence entre la notion d'intervalle NN (intervalle entre deux battements normaux) et RR (intervalle entre 2 pics R normaux et/ou anormaux), les deux termes sont utilisés de façon synonyme (Tarvainen et al. 2014).

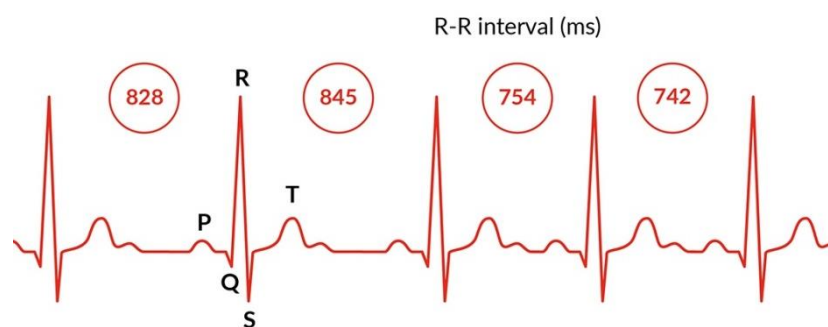


Figure 10: Tracé ECG et ses complexes PQRST ; source : www.firstbeat.com/en/blog/what-is-heart-rate-variability-hrv/

De nombreuses conditions physiologiques influencent le SNA et la variabilité du rythme cardiaque. Lors d'une réaction anxieuse, on constate une augmentation du tonus sympathique et un retrait du tonus vagal responsables d'une altération de la variabilité sinusale associée à une élévation du niveau d'éveil physiologique (Pichot et al. 2000; 2002).

Par la suite, plusieurs études l'ont testée comme indicateur potentiel de la réponse psychologique à un stresser (Kim et al. 2018 ; Sin et al. 2016) et de l'adaptabilité de l'individu. Si ces études ont montré que la VRC était clairement sensible au stress psychologique, la VRC est également sensible à d'autres facteurs tel que l'âge, la consommation de médicaments, la qualité de la nuit précédente, etc., qu'il convient de contrôler lors des analyses.

The Coherent State

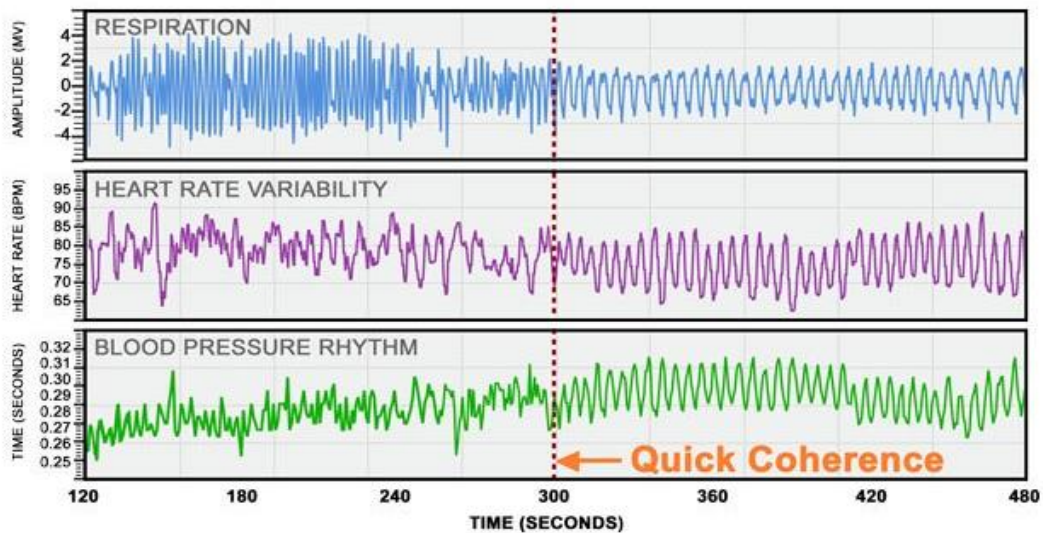


Figure 11 : Le tachogramme VRC (graphe central) en tant que biofeedback visuel est un outil plébiscité dans l'entraînement à la régulation émotionnelle par cohérence cardiaque. <https://www.heartmath.com/science/>

Bien que cela ne soit pas notre objet d'étude, il nous semble important de mentionner que le signal de la VRC peut, du fait de sa sensibilité au stress psychologique, être utilisé comme technique de régulation émotionnel, la cohérence cardiaque. Pour ce faire, le sujet à recours à un outil de biofeedback, appelé tachogramme. Le tachogramme est la courbe qui affiche la VRC, exprimée en battements par minute (Bpm), en fonction du temps (Figure 11). En s'entraînant à réguler sa respiration, le sujet régule ainsi son rythme cardiaque jusqu'à atteindre un état de cohérence cardiaque, visuellement identifiable par l'aspect sinusoïdal du signal VRC.

L'analyse de la variabilité cardiaque peut être réalisée de différentes manières par le calcul de certains paramètres standardisés.

Deux méthodes de calcul existent (Electrophysiology 1996) : (i) Le calcul de la variabilité statistique du rythme cardiaque. Il apprécie l'importance de la variabilité du rythme cardiaque avec des indices de dispersion statistique (RMS-SD, SDNN, etc.). Une forte dispersion est plutôt considérée comme un indice de bonne santé ; et (ii) L'estimation de l'origine de la variabilité, c'est-à-dire le tonus relatif du SNAS et SNAP. Elle se fait le plus classiquement par l'analyse en transformée de Fourier de la courbe d'évolution dans le temps de la valeur du temps entre deux pics R (intervalle RR). Les mécanismes physiologiques sous-tendant l'activation du SNAS et du SNAP rendent compte d'une identification de chacune des branches à des fréquences différentes que l'analyse mathématique permet d'isoler. Les hautes fréquences (HF) sont considérées comme le reflet du tonus du SNAP et d'un état relaxé et les basses fréquences (LF) témoignent majoritairement du tonus du SNAS, mais également du tonus SNAP.

1.3. Mesures dans le domaine temporel

1.3.1. Variables directement dérivées du signal de la VRC

Le calcul le plus basique est celui du SDNN, c'est-à-dire, l'écart-type de l'intervalle NN, il reflète toutes les composantes cycliques responsables de la variabilité au cours de la période d'enregistrement.

Le SDNN n'est pas une donnée statistique bien définie en raison de sa dépendance à la durée de l'enregistrement. Ainsi, dans la pratique, il est inapproprié de comparer les mesures SDNN obtenues à partir d'enregistrements de durées différentes. Aussi, les durées des enregistrements utilisés pour déterminer les valeurs de SDNN (et de même d'autres mesures de VRC) dans les études doivent être normalisées. D'après les standards établis par la Task Force (Electrophysiology 1996), il peut être calculé pour des enregistrements allant d'une durée de 5 min à 24 h.

Une variante du SDNN est le SDANN, il s'agit de l'écart-type de l'intervalle NN moyen calculé sur des périodes courtes (habituellement 5min) pour des enregistrements de longue durée (habituellement 24h). Il permet ainsi d'estimer les changements de rythme cardiaque dus à des cycles de plus de 5 minutes. À l'inverse, le SDNN index est la valeur moyenne de l'ensemble des valeurs d'écart-type de l'intervalle NN calculé sur des périodes de 5min sur un enregistrement de 24h. Il mesure la variabilité due à des cycles inférieurs à 5min.

1.3.2. Variables dérivées de la différence entre les intervalles RR

Le NN50 est le nombre d'intervalles RR successifs différant de plus de 50 ms au cours d'un enregistrement de minimum 2 minutes. Exprimé en pourcentage, il est nommé pNN50.

Le RMSSD (root mean square of successive differences) est la valeur efficace entre deux battements normaux. Il est obtenu en calculant d'abord la différence de temps (en ms) entre les battements cardiaques successifs, puis une moyenne quadratique est calculée à partir de ces valeurs. Conventionnellement, cette mesure nécessite un enregistrement d'au moins 5min. Le RMSSD est la principale mesure temporelle utilisée pour estimer les changements à médiation vagale reflétés dans la VRC (Shaffer et Ginsberg 2017) ; la task force recommande de privilégier l'utilisation du RMSSD plutôt que le pNN50. Un RMSSD bas au repos est considéré comme un marqueur de vulnérabilité au stress (Bohrer et Porges 1982; Weber et al. 2010).

1.4. Mesures dans le domaine fréquentiel

Le spectre fréquentiel du signal de la VRC a été décomposé en quatre bandes de fréquences appelées : ultra basses, très basses, basses et hautes fréquences.

1.4.1. Bande des ultras basses fréquences (ULF band ; ≤ 0.0033 Hz)

Elle nécessite une durée d'enregistrement d'au moins 24h. Elle est fortement corrélée avec l'index du domaine temporel de la SDANN. Bien qu'il n'y ait pas de consensus en ce qui concerne les mécanismes qui génèrent les ULF, des processus biologiques très lents sont impliqués. Cependant, le rythme circadien pourrait être la principale source de ce rythme. D'autres processus lents comme la régulation de la température du corps, le métabolisme ou encore le système rénine-angiotensine, pourraient également contribuer à ces fréquences. Concernant la contribution du SNAS et du SNAP à cette bande de fréquences, aucun consensus n'existe pour le moment (Shaffer et Ginsberg 2017).

1.4.2. Bande des très basses fréquences (VLF band ; 0.0033–0.04 Hz)

Bien qu'une durée d'enregistrement de 24h soit meilleure, un enregistrement de minimum 5 min (soit entre 0 et 12 périodes d'oscillation complète) peut être utilisé. Le système nerveux intrinsèque du cœur semble contribuer à ce rythme et le système sympathique influence l'amplitude et la fréquence de ses oscillations. Les résultats issus des travaux de Armour (Armour 2003) et Kember (Kember et al. 2000; 2001) suggèrent que le cœur génère de façon intrinsèque le rythme de très basse fréquence et que l'activité sympathique efférente due à l'activité physique et aux réponses de stress module son amplitude et sa fréquence.

1.4.3. Bande des basses fréquences (LF band ; 0.04–0.15 Hz)

Elle se mesure à partir d'un enregistrement de minimum 2 minutes. Les rythmes de basses fréquences peuvent être à la fois produits par le système sympathique, le système parasympathique et la régulation de la pression sanguine via les barorécepteurs ; cependant, l'activité sympathique est moins impliquée que les autres. En condition de repos, cette bande fréquence reflète l'activité baroréceptrice et non l'innervation sympathique cardiaque (Shaffer et Ginsberg 2017).

1.4.4. Bande des hautes fréquences (HF band ; 0.15–0.40 Hz)

Mesurée sur une période d'enregistrement d'au moins une minute, cette bande de fréquence reflète l'activité parasympathique et correspond aux variations du rythme cardiaque dues au cycle respiratoire. Ces changements phasiques de fréquence cardiaque sont connus sous le nom d'arythmie des sinus respiratoires et ne peuvent donc pas être considérés comme un index pur du contrôle vagal cardiaque.

2. Mesures non-linéaires

2.1. Entropie	92
2.1.1. Entropie approximative	92
2.1.2. Sample et Multiscale entropy	93
2.2. Analyses fractales et dynamiques	97
2.2.1. Fractales : définition et mesures.....	97
2.2.2. Analyse fractale des séries temporelles.....	98
2.2.3. Multifractal Detrended Fluctuation Analysis, MFDFA.....	99
2.3. Index de Poincaré	100
2.4. Largest Lyapunov Exponent (LE).....	101
2.5. Applications à l'étude du SNA en psychiatrie.....	102

2.1. Entropie

2.1.1. Entropie approximative

L'entropie est un concept mathématique caractérisant le niveau de désorganisation, ou d'imprédictibilité du contenu en information d'un système. Il est introduit pour la première fois en 1865 par Rudolf Clausius pour caractériser le degré de désorganisation thermodynamique d'un système. Par la suite le concept fut introduit dans de nombreux domaines (théorie de l'information, mathématiques, économie, informatique, etc.).

Dans les années 1950, Kolmogorov développe l'entropie métrique (ou entropie de Kolmogorov) permettant notamment de montrer si deux systèmes dynamiques ne sont pas en interaction. Cependant, le calcul précis de l'entropie métrique nécessite de grandes quantités de données, et les résultats sont grandement influencés par le bruit du système ; il n'est donc pas pratique d'appliquer ces méthodes aux données expérimentales, notamment celles des systèmes biologiques. En 1990 Pincus propose une variante de l'entropie de Kolmogorov-Sinai afin de pallier à ces limitations (S. M. Pincus 1991) :

- 1) Soit $u(1), u(2), \dots, u(N)$, une série de N mesures effectuées à intervalle identique.
- 2) Soit m un nombre entier (en général $m=2$ ou 3) et r un nombre réel arbitrairement fixé. m représente la durée de la comparaison des données et r spécifie le niveau de filtrage.
- 3) On forme une séquence de vecteurs $x(1), x(2), \dots, x(N - m + 1)$, dans \mathbb{R}^m , l'espace réel de dimension m et avec $x(i) = [u(i), u(i + 1), \dots, u(i + m - 1)]$
- 4) On construit $C_i^m(r) = (\text{nombre de } x(j) \text{ tel que } d[x(i), x(j)] \leq r) / (N - m + 1)$ avec $d[x, x^*] = \max_a |u(a) - u^*(a)|$ Les $u(a)$ sont les m composantes scalaires de x . d représente la distance entre les vecteurs $x(i)$ et $x(j)$, donnée par la différence maximale dans leurs composantes scalaires respectives.
- 5) On définit $\Phi^m(r) = (N - m + 1)^{-1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \log(C_i^m(r))$
- 6) Finalement l'entropie approximative est $ApEn = \Phi^m(r) - \Phi^{m+1}(r)$

Le calcul de l'entropie approximative a été appliqué à la variabilité du rythme cardiaque pour améliorer les outils d'évaluation de l'adaptabilité du SNA aux contraintes. Par la suite, Pincus montrera qu'une quantification de la régularité (un système ordonné et non aléatoire possède une valeur d'entropie faible) par ApEn des durées interbattements cardiaques améliore l'identification de patients à haut risque pathologique (Steven M. Pincus, Gladstone, et Ehrenkranz 1991; Steven M Pincus et Viscarello 1992).

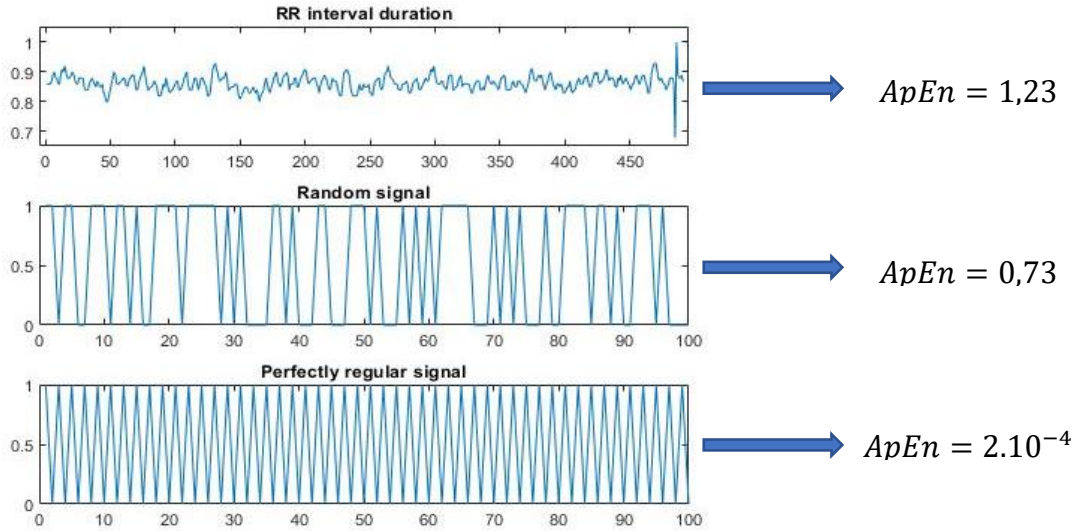


Figure 12 : Comparaison de trois séries temporelles et de leur valeur d'entropie approximative avec Matlab

2.1.2. Sample et Multiscale entropy

Une nouvelle mesure de l'entropie, la Sample Entropy (SampEn), a été proposée pour réduire le biais dans la mesure de l'ApEn, causée par l'auto-comparaison du vecteur $x(i)$ dans le calcul de $C_i^m(r)$ (Richman et Moorman 2000). Afin d'éliminer cette auto-comparaison, $C_i^m(r)$ est désormais défini par

$$C_i^m(r) = \frac{\text{nombre de } x(j) \text{ tel que } d[x(i), x(j)] \leq r}{N - m + 1}, (i \neq j)$$

On définit alors $C^m(r)$

$$C^m(r) = (N - m + 1)^{-1} \sum_{i=1}^{N-m+1} C_i^m(r)$$

Et enfin la SampEn :

$$\text{SampEn}(m, r, N) = \log\left(\frac{C^m(r)}{C^{m+1}(r)}\right)$$

Comme nous l'avons vu précédemment, l'entropie est un bon outil de quantification de la complexité et de la régularité des signaux et notamment les signaux physiologiques. Une forte valeur d'entropie (ApEn ou SampEn) indique une faible prédictibilité des fluctuations des intervalles RR successifs (Beckers, Ramaekers, et Aubert 2002), une faible valeur sera représentative d'un signal régulier et prédictible.

Un grand nombre de pathologies ainsi que le vieillissement normal, semblent dégrader le contenu de l'information physiologique et réduisent les capacités d'adaptation de l'individu. Cette perte de complexité des signaux physiologiques a donc été proposée comme un biomarqueur des pathologies de la dynamique cardiaque (Steven M. Pincus 2001; Ary L Goldberger, Peng, et Lipsitz 2002).

Traditionnellement les algorithmes basés sur l'entropie quantifient la régularité (ordre) d'une série temporelle. La valeur d'entropie augmente avec le degré de désordre et est maximum pour un système totalement aléatoire. Cependant, une augmentation de l'entropie n'est pas toujours le reflet d'une augmentation de la complexité dynamique. C'est pourquoi (Ary L Goldberger, Peng, et Lipsitz 2002) mettent en garde contre une utilisation partielle des métriques de complexité, en effet l'utilisation d'une seule métrique (entropie par exemple) peut amener à de mauvaises conclusions comme en témoigne la comparaison d'un signal VRC d'un sujet sain et du même signal après mélange aléatoire des données (Figure 13). En se contentant de la mesure d'entropie, on pourrait conclure à une augmentation de la complexité du signal entre A et B. Cependant cette augmentation d'entropie (et donc d'irrégularité et de non-prédictibilité du signal) est associée à une destruction des propriétés fractales et non-linéaires dues au processus de transformation du signal. Cet exemple illustre l'une des limites de l'utilisation d'une seule mesure mathématique, telle que ApEn, pour évaluer la complexité physiologique.

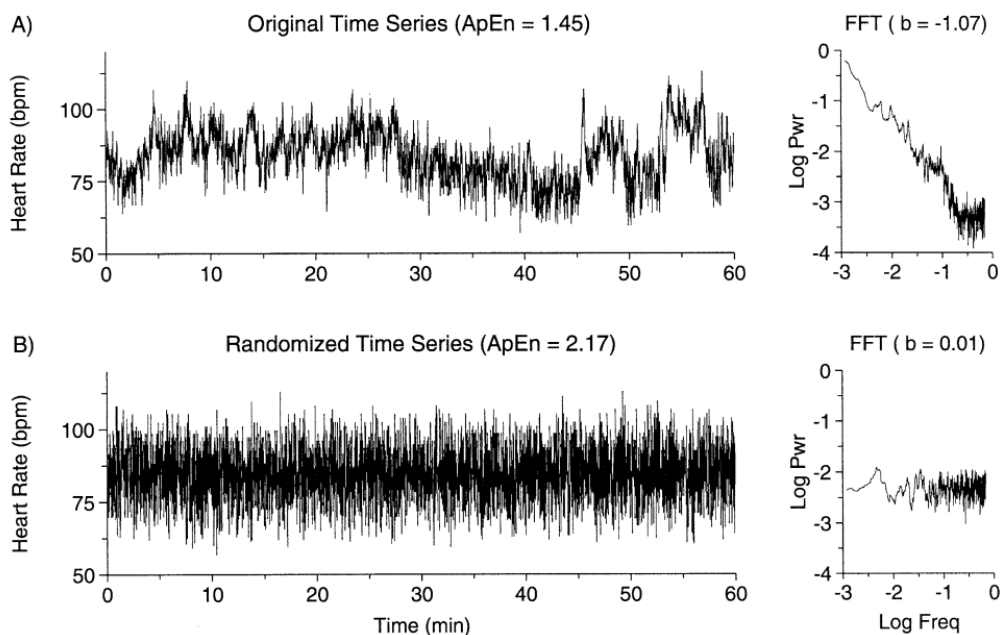


Figure 13: A) Série VRC d'un individu en bonne santé montrant des modèles de variabilité complexes à plusieurs échelles, le spectre de fréquences montre un modèle de mise à l'échelle de type $1/f$ (exposant $b \approx 1$) cohérent avec des corrélations à longue portée (fractales). B) Même série VRC après un mélange aléatoire des points. Le spectre plat (exposant $b \approx 0$) indique un bruit non corrélé (blanc). (Ary L Goldberger, Peng, et Lipsitz 2002)

Autre fait, les systèmes pathologiques, lorsqu'ils sont associés à l'émergence d'un comportement plus régulier, montrent des valeurs d'entropie réduites par rapport à la dynamique des systèmes sains (Ary L Goldberger, Peng, et Lipsitz 2002). Et enfin, certaines classes de pathologies incluant les arythmies cardiaques (p. ex. les fibrillations auriculaires) sont associées à des fluctuations très erratiques avec des propriétés statistiques ressemblant à du bruit non corrélé (Madalena Costa, Goldberger, et Peng 2002) (Figure 14).

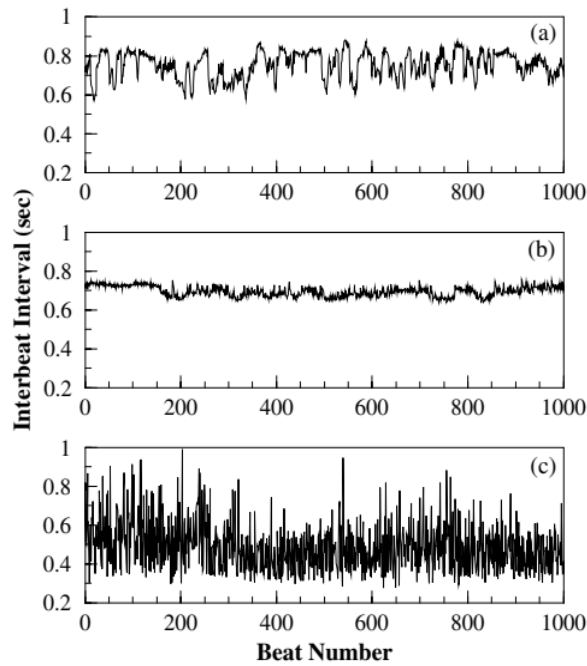


Figure 14 : Séries d'intervalles interbattements cardiaques chez (a) le sujet sain (rythme sinusal), (b) le sujet avec une insuffisance cardiaque congestive (rythme sinusal), et (c) le sujet avec une arythmie cardiaque (fibrillation auriculaire) (Costa, Goldberger, et Peng 2002).

Pour de tels signaux pathologiques bruités, les algorithmes traditionnels de mesure d'entropie produiront des valeurs faussement supérieures à celles produites par des signaux de sujets sains. Cette incohérence peut être liée au fait que les mesures d'entropie largement utilisées sont basées sur une analyse à une seule échelle et ne prennent pas en compte les fluctuations temporelles complexes inhérentes à des systèmes physiologiques sains.

Inspirés par les travaux de Zhang sur l'utilisation d'une mesure à échelle temporelle multiple de l'entropie de Shannon des systèmes physiques, Costa et al. ont introduit une nouvelle mesure d'entropie appelée Multi-Scale Entropie (MSE (Madalena Costa, Goldberger, et Peng 2002)). Cette mesure consiste en un calcul de SampEn après rééchantillonnage de la série par coarse-grained de facteur τ , appelé facteur d'échelle.

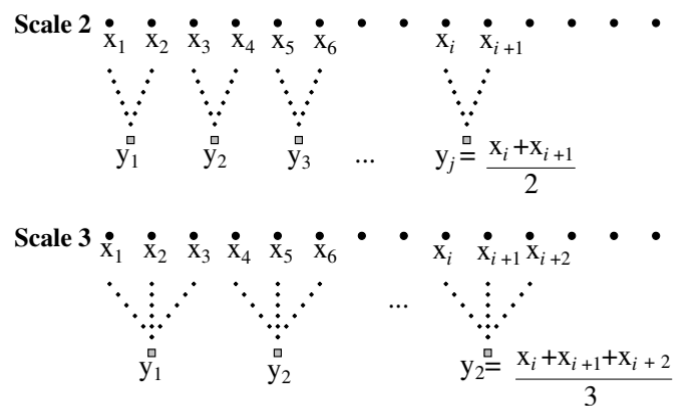


Figure 15 : Illustration de la procédure de coarse-graining pour un facteur 2 et 3, (M. Costa, Goldberger, et Peng 2002).

Soit une série temporelle discrète $\{x_1, \dots, x_i, \dots, x_N\}$, la série rééchantillonnée $\{y^{(\tau)}\}$ est déterminée par le facteur τ selon l'équation suivante :

$$y_j^{(\tau)} = \frac{1}{\tau} \sum_{i=(j-1)\tau+1}^{j\tau} x_i, 1 \leq j \leq \frac{N}{\tau}$$

Pour $\tau = 1$, $\{y^{(\tau)}\}$ est tout simplement la série d'origine.

Costa et al. ont ensuite appliqué leur algorithme sur les séries RR de patients et de sujets contrôles (voir Figure 14 et Figure 16.a) afin d'essayer d'identifier des profils pathologiques. Leurs résultats montrent 3 comportements bien distincts : (i) La mesure d'entropie pour les séries RR de sujets sains augmente sur de petites échelles de temps, puis se stabilise à une valeur constante ; (ii) La mesure de l'entropie pour les séries dérivées de sujets atteints d'insuffisance cardiaque congestive (CHF), une maladie potentiellement mortelle, diminue considérablement à de petites échelles de temps, puis augmente progressivement ; et (iii) La mesure d'entropie pour les séries dérivées de sujets atteints de fibrillation auriculaire (AF) diminue de façon monotone, semblable au bruit blanc. On note également la quasi-impossibilité de distinguer les sujets sains des patients CHF à l'échelle 1, de même pour les patients AF à l'échelle 6 et 7. La Figure 16.b compare les valeurs d'entropie entre des sujets jeunes (32 ± 6 ans) et des sujets âgés (69 ± 3 ans) ; quelle que soit l'échelle temporelle, les sujets jeunes ont une valeur d'entropie significativement plus élevée que les sujets âgés. Cette différence est minimale à l'échelle 1 (échelle utilisée dans les mesures traditionnelles) et maximale à l'échelle 5.

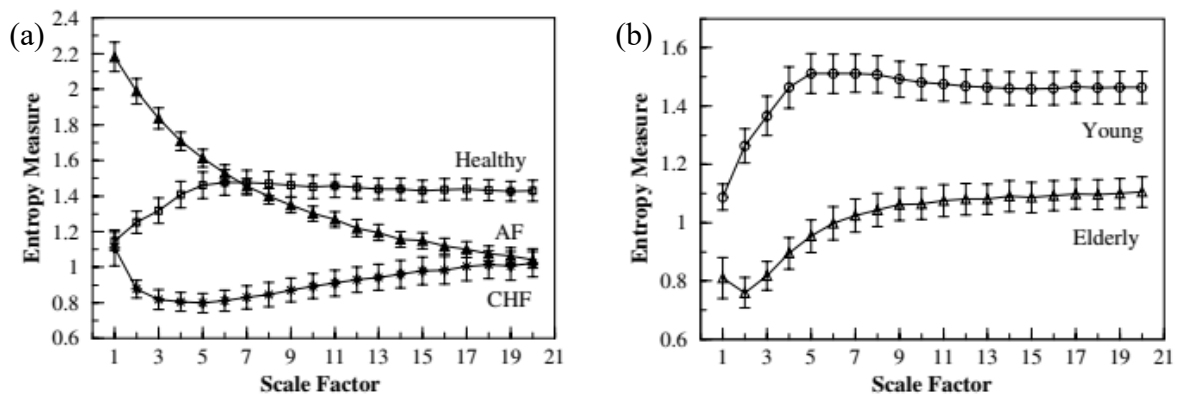


Figure 16 : Comparaison des valeurs de MSE sur 20 facteurs d'échelle : (a) Sujets sains (Healthy), patients avec une insuffisance cardiaque congestive (CHF) et patients avec des fibrillations auriculaires (AF) ; (b) sujets jeunes (Young) (32 ± 6 ans) et sujets âgés (Elderly) (69 ± 3 ans). (Madalena Costa, Goldberger, et Peng 2002)

Ces résultats sont clairement en faveur du concept selon lequel la complexité d'un signal physiologique est fondamentalement connexe à la capacité d'adaptation de l'organisme, lequel nécessite une fonctionnalité d'intégration utilisant plusieurs échelles (Madalena Costa, Goldberger, et Peng 2002).

En 2015, Costa et al. ont introduit une généralisation de l'analyse de la multiscale entropie désormais notée MSE_n . Originellement, le calcul de la MSE était effectué à partir du 1^{er} moment (moyenne) de la fonction de coarse-graine (voir Figure 15) et répétée à différentes valeurs

d'échelle temporelle τ . Dans cette généralisation, Costa introduit le calcul de la MSE cette fois-ci à partir du 2nd moment, c'est-à-dire la variance, quantifiant ainsi la dynamique de la volatilité du signal sur plusieurs échelles de temps. Ainsi les mesures à partir de la moyenne seront notées MSE_μ et MSE_{σ^2} pour la variance. Une validation des algorithmes chez le sujet sain comparé au sujet avec une insuffisance cardiaque congestive et au sujet âgé a permis de montrer que non seulement la complexité multi-échelle du rythme cardiaque moyen était dégradée par l'âge et la pathologie, mais également la complexité multi-échelle de la volatilité du rythme cardiaque (M. D. Costa et Goldberger 2015). En 2018, une version améliorée de la MSE_{σ^2} , appelée $RMSE_{\sigma^2}$ (refined) a été proposée afin de corriger les potentielles estimations imprécises et valeurs non définies (Liu et al. 2018).

À ce jour, nous n'avons pas trouvé d'études ayant mis en application l'analyse de la VRC par MSE_{σ^2} ou $RMSE_{\sigma^2}$ dans le domaine de la psychiatrie, contrairement à l'analyse par MSE.

Bien que Costa et de nombreux autres chercheurs utilisent un facteur d'échelle maximal de 20, les indications concrètes sur la valeur maximale à choisir en fonction du nombre de points des séries de données sont plutôt rares. Cependant (Gow et al. 2015) ont passé en revues 17 publications utilisant la MSE pour étudier des données de contrôle postural chez l'homme afin de donner différentes recommandations. Ainsi les auteurs proposent que le nombre de points à analyser après le coarse-grain d'échelle maximale soit compris entre 14^m et 23^m (avec en général $m=2$, la longueur des segments comparés) bien que (Richman et Moorman 2000) propose, à partir de données simulées, de descendre jusqu'à 10^m . Plus récemment (Blons, Arsac, Gilfriche, et Deschodt-Arsac 2019) ont utilisés un facteur maximal de 4 pour des séries de durée d'intervalles RR d'une longueur comprise entre 500 et 600 points, soit un nombre de points minimum de 125. Cette valeur de 125 points sera utilisée comme référence afin de déterminer la valeur d'échelle maximale pour nos travaux.

2.2. Analyses fractales et dynamiques

2.2.1. Fractales : définition et mesures

Une figure fractale (ex, Figure 17) est un objet mathématique, de dimension supérieure ou égale à 1, qui présente une structure similaire à toutes les échelles.



Figure 17: Les cinq premières étapes de construction du triangle de Sierpiński ; source Wikipedia, Fractale

La dimension fractale ou dimension de similarité, D , est une grandeur statistique mesurant la complexité d'un objet en comparant le nombre de répétitions d'un motif en fonction de l'échelle de mesure.

Pour une structure construite par itération d'homothéties, la dimension fractale est :

$$D_h = \frac{\ln(N)}{\ln\left(\frac{1}{r}\right)} \text{ où } N \text{ est le nombre d'homothéties et } r \text{ le rapport d'homothétie}$$

Cependant, lorsque l'objet à analyser ne présente pas de composantes parfaitement identiques, il convient d'utiliser une autre méthode appelée, « box-counting dimension », afin de quantifier la nature fractale de l'objet. Cette méthode consiste à quadriller l'objet avec des boîtes de dimension $l * l$ et compter le nombre $N(l)$ de boîtes comportant une portion de l'objet. Le processus est ensuite répété en faisant varier l et en construisant un graphique de $\log(N(l))$ vs $\log(1/l)$. La dimension fractale D_h est obtenue par calcul de la pente issue de la régression linéaire du graphique.

2.2.2. Analyse fractale des séries temporelles

Dans le cas de séries temporelles, une problématique s'ajoute, celle de l'échelle utilisée pour représenter les données. Le choix de l'échelle aura un effet direct sur la « forme » de la représentation graphique et donc sur le résultat d'une analyse fractale par « box-counting ».

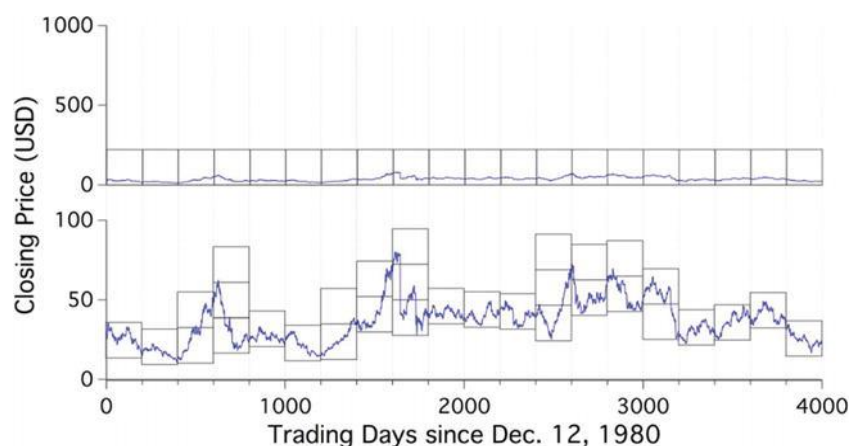


Figure 18: Influence de l'échelle graphique utilisée sur le résultat d'une analyse fractale par « box-counting », Cours de clôture quotidiens pour un seul titre de décembre 1980 à octobre 1996 ; (Pilgrim et Taylor 2018).

L'une des approches possibles pour l'analyse des séries temporelles consiste à traiter la structure de la série comme un enregistrement ordonné d'un processus qui présente un degré quantifiable de caractère aléatoire. Cette approche a été utilisée par Harold Hurst pour introduire un formalisme quantifiant la nature des structures de séries temporelles autoaffines.

Ainsi Hurst introduit le concept d'« exposant de Hurst » H , lequel peut être interprété comme une quantification du caractère aléatoire que présente une série temporelle, par le biais d'une mesure d'autocorrélation.

Un exposant de Hurst, $H = 0,5$ décrit un processus purement aléatoire, tel que la valeur de la série au temps t_i soit totalement indépendante de la valeur au temps t_j ($i \neq j$). Par contraste, un exposant situé dans l'intervalle $0,5 < H < 1$ et dans l'intervalle $0 < H < 0,5$ représente respectivement des traces d'autocorrélations positives et négatives (Pilgrim et Taylor 2018).

Le signal VRC peut être décomposé en un ensemble de composantes plus petites, chacune d'elles similaires au signal d'origine. Le degré d'autosimilarité est alors défini par l'exposant de Hurst, une valeur comprise entre 0,5 et 1 indiquera que le processus peut être considéré comme de nature fractale. Différentes méthodes existent pour calculer H, dans le domaine temporel et dans le domaine fréquentiel. Cependant dans le cadre de nos recherches, nous utiliserons un algorithme d'analyse multi-fractale des fluctuations redressées (Multifractal Detrended Fluctuation Analysis, MFDFA).

Nous évoquions précédemment la dimension fractale D qui est, le paramètre analytique fondamental pour décrire l'autosimilarité des structures. Bien que pouvant, entre autres, être calculé par la méthode du « box-counting », il existe une relation entre la dimension fractale D et l'exposant de Hurst H : $D = 2 - H$ (Gospodinov, Gospodinova, et Georgieva-Tsaneva 2019).

2.2.3. Multifractal Detrended Fluctuation Analysis, MFDFA

L'analyse des fluctuations redressées (DFA) est une méthode utilisée dans la théorie du chaos et dans l'analyse de séries temporelles pour déterminer l'auto-affinité statistique d'un signal, et donc les propriétés de mise à l'échelle fractale. Appliquée aux séries temporelles, cette auto-affinité statistique se traduit par une fluctuation du signal invariante d'une échelle de temps à une autre. (Malatesta et Caillaud 2004)

Cependant de nombreux signaux, notamment ceux issus de systèmes biologiques, n'ont pas un simple comportement à échelle mono-fractale et donc un exposant de mise à l'échelle unique. En effet, dans certains cas, il existe des échelles de temps croisées séparant les comportements fractals et donc avec différents exposants. Pour une série de taille finie N, le calcul de la MFDFA est le suivant (Kantelhardt et al. 2002) :

- 1) Détermination du « profile »

$$Y(i) \equiv \sum_{k=1}^i [x_k - \langle x \rangle], \quad i = 1, \dots, N$$

- 2) On divise le profil $Y(i)$ en $N_s \equiv \text{int}(N/s)$ segments sans chevauchement de longueur s . N n'étant pas forcément un multiple entier de s , la procédure est répétée en commençant par l'autre extrémité de la série. Ainsi on obtient au total $2N_s$ segments.
- 3) Calcul de la tendance locale pour chacun des $2N_s$ segments par ajustement des moindres carrés de la série, puis on détermine la variance pour chaque segment v , $v = N_s + 1, \dots, 2N_s$

$$F^2(v, s) \equiv \frac{1}{s} \sum_{i=1}^s \{Y[N - (v - N_s)s + i] - y_v(i)\}^2$$

$y_v(i)$ est le polynôme d'ajustement dans le segment v , il peut être de n'importe quel degré.

4) On moyenne les segments pour obtenir la fonction de fluctuation d'ordre q :

$$F_q(s) \equiv \left\{ \frac{1}{2N_s} \sum_{v=1}^{2N_s} [F^2(v, s)]^{q/2} \right\}^{1/q}$$

5) Détermination du comportement de mise à l'échelle des fonctions de fluctuation en analysant les graphiques log-log $F_q(s)$ en fonction de s pour chaque valeur de q . Si les séries x_i sont corrélées à la loi de puissance à longue portée, $F_q(s)$ augmente et pour de grandes valeurs de s se comporte comme une loi de puissance. Ainsi, on obtient :

$$F_q(s) \sim s^{h(q)}, \text{ avec } h(q) \text{ l'exposant général de Hurst}$$

Pour les très hautes valeurs d'échelle, $s > N/4$, $F_q(s)$ devient statistiquement non fiable, car le nombre de segments N_s , pour le moyennage à l'étape 4, devient très petit. Ainsi les échelles $s > N/4$ sont exclues de la procédure d'ajustement pour déterminer $h(q)$.

(Ihlen 2012) indique qu'il faut être vigilant sur l'interprétation que l'on puisse faire des résultats de l'analyse de petites séries de données, moins de 1000 points. Or 5 min d'ECG produit environ 250 (RR=1,2s) à 500 (RR=0,6s) points de VRC. Les recherches dans la littérature n'ont pas permis, à ce jour, de trouver une méthode de calcul permettant de palier à ce problème de taille des séries de données.

2.3. Index de Poincaré

Le diagramme de Poincaré (ex, Figure 19) est un graphique dans lequel chaque point de coordonnées (x, y) est construit à l'aide de deux intervalles RR consécutifs tels que : la durée de l'intervalle RR actuel est représentée sur l'axe des x , et la durée de l'intervalle RR suivant est représentée sur l'axe des y .

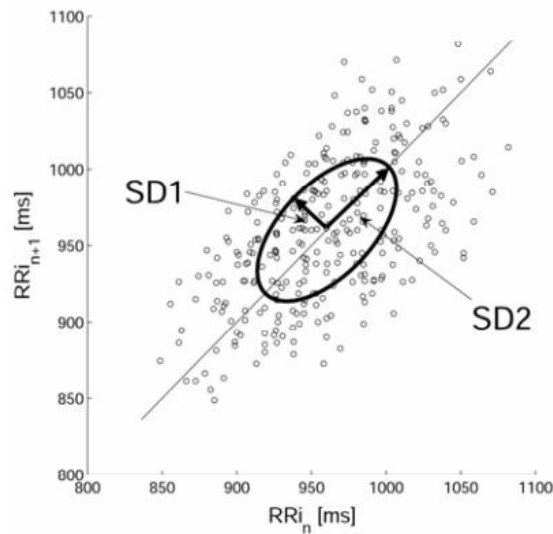


Figure 19: diagramme de Poincaré à partir d'un enregistrement de 5min (Jaroslaw Piskorski et Przemyslaw Guzik s. d.).

À partir de ce diagramme à la forme ellipsoïdale, 3 mesures non-linéaires peuvent en être dérivées, S, SD1 et SD2. S est l'aire de l'ellipse représentant la VRC totale, elle est corrélée avec la sensibilité baroréceptive (BRS), le RMSSD ainsi que la puissance des basses et des hautes fréquences.

L'écart-type de la distance de chaque point par rapport à l'axe $x = y$ est appelée SD1 et spécifie la largeur de l'ellipse. SD1 mesure la VRC à court terme et est corrélée avec la BRS et la puissance des hautes fréquences. Cette mesure est considérée comme identique au RMSSD.

L'écart-type de la distance de chaque point par rapport à l'axe $x + y$ est appelée SD2 et spécifie la longueur de l'ellipse. SD2 mesure l'HRV à court et long terme et est corrélée avec la puissance des basses fréquences ainsi que la BRS.

Le ratio SD1/SD2 peut également être calculé afin de mesurer la non-prédictibilité de la série RR. Dans le cas d'un enregistrement de longue durée, SD1/SD2 est utilisé pour mesurer la balance autonome et l'activation sympathique (Shaffer et Ginsberg 2017).

2.4. Largest Lyapunov Exponent (LE)

Les exposants de Lyapunov forment une métrique d'analyse des systèmes dynamiques permettant de quantifier la stabilité ou l'instabilité de ses fluctuations. Une fluctuation stable sera associée à un exposant négatif et réciproquement une fluctuation instable sera associée à un exposant positif.

Il existe autant d'exposants que de dimensions dans le système étudié et si la somme des exposants est négative, alors le système est un attracteur. Cependant c'est la valeur la plus grande de l'exposant λ_1 (Largest Lyapunov Exponent - LLE) qui est retenue ; une valeur positive indiquera que le système est chaotique, une valeur nulle indiquera un système dynamique périodique ou semi-périodique (Stefanski, Dabrowski, et Kapitaniak 2005).

Bien que le LLE soit intéressant à étudier, il a été pendant longtemps difficile à appliquer du fait qu'il est non fiable pour les petits jeux de données, qu'il nécessite d'importantes capacités de calcul et difficile à mettre en œuvre. C'est pourquoi (Rosenstein, Collins, et De Luca 1993) ont proposés une nouvelle méthode de calcul afin de pallier à ces problèmes. Ainsi la méthode proposée permet de calculer le LLE pour des séries de données de petite taille (N=100 à 1000 points) avec une erreur de calcul de l'ordre de moins de 10% dans la majorité des cas.

Cette méthode a été appliquée par (Beckers, Ramaekers, et Aubert 2002) sur des enregistrements HRV de 276 sujets sains âgés de 18 à 71 ans et montrés une corrélation négative entre le LLE (ainsi que les métriques non linéaires) et l'âge ainsi qu'une stabilisation de la dimension fractale et de l'ApEn à partir de l'âge de 40 ans. Ces résultats sont en accord avec le concept de diminution de la modulation autonome avec l'âge.

2.5. Applications à l'étude du SNA en psychiatrie

Il existe dans la littérature quelques études ayant exploré le lien entre le SNA et les troubles de l'émotion (dépression, anxiété) par le biais des analyses non linéaires telles que la MSE. À ce titre nous pouvons citer (S. Schulz et al. 2010; Leistedt et al. 2011) qui ont montrés que les analyses non-linéaires permettaient de distinguer des patients dépressifs par rapport à des sujets sains ainsi qu'une réduction systématique de la complexité du signal de VRC par la pathologie.

Inspiré par ces travaux (Valenza et al. 2014) a fait l'hypothèse que l'analyse par MSE des données HRV recueillies auprès de patients bipolaires pouvait fournir des informations sur l'état de l'humeur clinique. Valenza test également l'influence du paramètre r (radius), généralement fixé pour chaque série HRV à $0,15\sigma$ (avec σ l'écart-type de l'enregistrement), dans les calculs de la MSE. Ainsi ses travaux montrent que la valeur du rayon r_{max} pour laquelle l'ApEn est maximale est propre à chaque enregistrement, qu'elle se situe entre $0,001\sigma$ et $0,30\sigma$, et que cette méthode d'analyse permet de mettre en évidence des différences significatives entre les trois états mentaux (dépressif, euthymique et maniaque) contrairement à $r = 0,15\sigma$ (Figure 20).

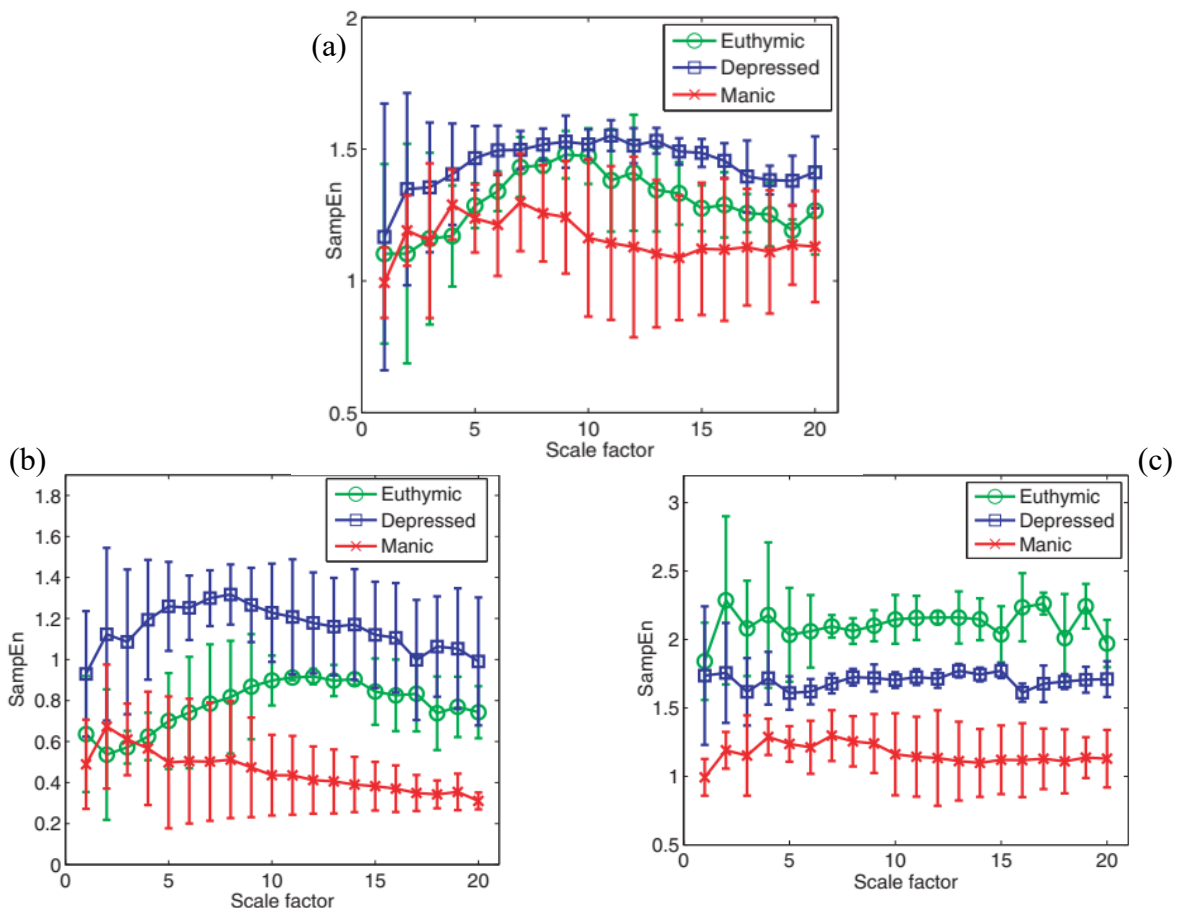


Figure 20: MSE du signal HRV en période nocturne de patients bipolaires, en fonction de la valeur du paramètre r . Les valeurs de SampEn sont exprimées comme la médiane \pm écart absolu médian (MAD) ; (a) Méthode I : $r = 0,15\sigma_i$ (σ propre à chaque enregistrement) ; (b) Méthode II : $r = 0,15\sigma_g$ (σ calculé avec l'ensemble des enregistrements) ; (c) Méthode III : $r = r_{max}$, la valeur maximisant l'ApEn de chaque enregistrement. (a) et (b), pas de différences significatives entre les groupes. (c) différence significative entre les groupes pour toutes les échelles, pour les échelles 7 à 19 $p < 0.01$; (Valenza et al. 2014)

En complément de cette analyse, Valenza montre par le biais de la puissance spectrale du signal HRV que la variabilité inter-sujet est trop élevée pour permettre de révéler des changements dans la dynamique sympathovagale par une simple analyse dans le domaine fréquentiel.

(Blons, Arzac, Gilfriche, McLeod, et al. 2019) ont mesuré la VRC (durée RR moyenne, RMSSD, puissance spectrale des basses et hautes fréquences, etc.) et l'index d'entropie cardiaque (aire sous la courbe des valeurs d'entropie en fonction des échelles d'entropie) chez 33 volontaires sains au cours de 3 tâches de même durée : film émotionnellement neutre, tâche cognitive, tâche cognitive avec induction de stress. Le niveau d'anxiété des sujets a été mesuré à l'aide d'un questionnaire de psychométrie, le STAI. À partir du niveau d'anxiété mesuré à la suite de la tâche cognitive avec induction de stress, les auteurs ont réparti les sujets en deux sous-groupes : répondeurs et non-répondeurs d'anxiété. Concernant la réponse au stress, les résultats permettent uniquement de mettre en évidence une baisse de l'index d'entropie cardiaque, et ce, uniquement dans le sous-groupe des répondeurs d'anxiété. La tâche cognitive sans induction de stress est quant à elle associée à une augmentation de l'index d'entropie au sein des deux sous-groupes. Les auteurs concluent que l'entropie cardiaque pourrait être un marqueur d'une complexité accrue et d'une autorégulation adéquate pendant une tâche cognitive ; et qu'une entropie cardiaque dégradée par une situation de stress pourrait refléter un débordement d'informations neuronales, potentiellement causées par l'amygdale chez les sujets anxieux via une perturbation des processus top-down. Enfin les auteurs rappellent que les analyses d'entropies n'ont pas vocation à remplacer les analyses HRV classiques qui ont la capacité de faire la distinction entre les réponses vagales et les réponses sympathiques.

Problématique

Force est de constater que si la littérature pointe les difficultés des patients souffrant d'un TSPT à vivre le quotidien, il existe un besoin de mieux appréhender ces difficultés pour proposer et valider des interventions de soutien visant à permettre une meilleure qualité de vie. Si de nombreux angles d'approche sont à envisager, nous avons souhaité aborder ce besoin en nous inscrivant dans le cadre du modèle transdiagnostique de la santé. Ce cadre questionne les psychopathologies comme la conséquence de mécanismes communs à caractériser. L'idée princeps est que des processus communs entre les maladies psychiques comptent davantage que leurs différences. Ainsi, des patients présentant des diagnostics différents peuvent présenter des similitudes importantes si on s'intéresse aux mécanismes qu'ils ont en commun. Cette approche conduit à développer la notion de « mécanismes transdiagnostiques » qui sont impliqués dans le développement et le maintien des symptômes cognitifs, émotionnels, comportementaux et physiologiques à travers différents diagnostics du DSM-5 (American Psychiatric Association 2013). Pour être reconnus comme « transdiagnostiques », ces processus doivent avoir ce statut dans plusieurs troubles distincts. Deux types de mécanismes transdiagnostiques s'interinfluencent (Figure 21). Le premier type est celui des mécanismes de vulnérabilité, c'est-à-dire les facteurs qui prédisposent l'individu au développement d'une pathologie. Ces mécanismes sont regroupés en prédispositions neurophysiologiques, en réponses apprises, en croyances négatives, en schémas cognitifs spécifiques et en construits multidimensionnels. Les mécanismes de réponse constituent le second type. Ils ciblent les mécanismes qui visent à gérer ou éviter les états émotionnels déplaisants et contribuent au maintien du problème.

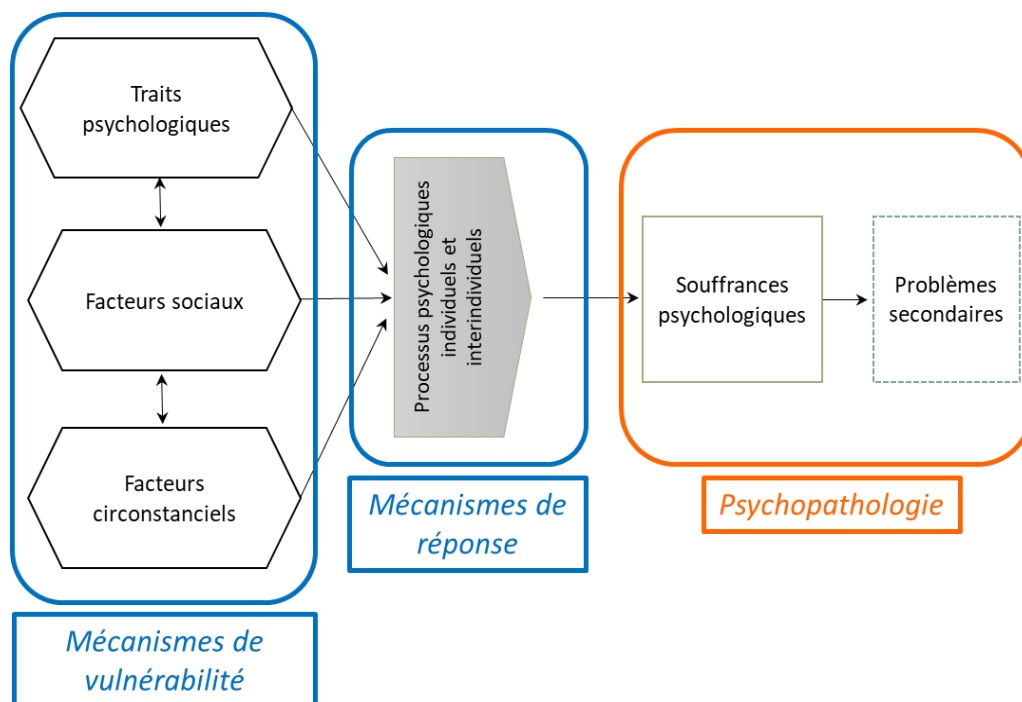


Figure 21: Modèle transdiagnostique générique des troubles psychopathologiques proposé (Monestès et Baeyens 2016)

Ce cadre a des implications interventionnelles : il propose de situer le patient relativement à ces mécanismes pour cibler les interventions psychothérapeutiques qui pourront agir sur ces mécanismes, notamment sur les mécanismes de réponse qui contribuent au maintien, à l'exacerbation ou à la chronicisation du problème. Cette approche conduit, in fine, à changer de paradigme d'évaluation des bénéfices d'une intervention psychothérapeutique : il ne s'agit plus de déterminer si une intervention est efficace, mais par le biais de quels mécanismes elle fonctionne.

Dans le cadre de ce modèle, la régulation émotionnelle se pose comme un mécanisme central des difficultés quotidiennes des patients souffrant de psychopathologies, comme le TSPT, et qui participe à l'expression *per se* de leur maladie et à son maintien. La régulation émotionnelle implique des régulations complexes mettant au centre la qualité des interactions cœur-cerveau *via* notamment le fonctionnement du frein parasympathique. Un premier enjeu est notamment de s'attacher à permettre la mise au calme du patient pour l'aider à faire avec son quotidien. Quels que soient les objectifs de régulation émotionnelle de l'intervention que l'on souhaite évaluer, la question des méthodologies d'étude des mécanismes de la régulation émotionnelle se pose par ailleurs comme un enjeu de recherche. En effet, pour avancer dans un modèle transdiagnostique de la maladie psychique, il est nécessaire de savoir ce que l'on mesure et comment on le mesure pour pouvoir interpréter le rôle des facteurs étudiés et pouvoir évaluer les interventions proposées.

Au regard de l'état de l'art de ce travail, nous avons souhaité nous inscrire dans ce cadre transdiagnostique pour évaluer les corrélats neurophysiologiques du fonctionnement *mindful*. Il s'agit d'une part de considérer la DM comme un facteur de vulnérabilité qui peut être développée et d'autre part de mieux appréhender les méthodologies d'analyses des mécanismes par lesquels la DM est associée à une meilleure régulation émotionnelle, ce dernier point constituant un prérequis pour évaluer l'intérêt d'une intervention.

La première étude de ce travail vise à évaluer la réponse à différentes méthodes de relaxation de sujets sains en fonction de leur niveau de DM. Il s'agit plus précisément d'évaluer les bénéfices de la relaxation par la musicothérapie comparativement aux relaxations classiques en fonction de la DM des sujets. L'anxiété étant associée à des difficultés de mise au calme des sujets, nous avons également pris en compte le trait anxieux dans la catégorisation de nos sujets. Cette première étude ambitionne, in fine, d'identifier la méthode de relaxation la plus efficace pour permettre à un sujet de se mettre au calme en fonction de son niveau de DM et de trait anxieux.

La seconde étude de ce travail s'attache à mieux appréhender les mécanismes de régulation émotionnelle en fonction du niveau de DM chez des sujets sains au repos. Il s'agit d'utiliser les possibilités de la connectomique efficace pour comparer au repos les réseaux cérébraux impliqués dans la régulation émotionnelle qui différencient les sujets, haut en DM, des sujets, bas en DM. Cette étude vise à terme à proposer des connectomes d'intérêt pour mieux appréhender la dysrégulation émotionnelle du patient TSPT et les bénéfices des interventions mises en place dans les études ultérieures.

La troisième étude poursuit un double objectif. Elle s'attache dans un premier temps à évaluer l'intérêt des différentes méthodologies d'analyse de la VRC au repos chez le sujet sain en

fonction de son niveau de DM pour valider leur pertinence chez le patient TSPT. Il s'agit dans cette étude de valider les biomarqueurs du biosignal cardiaque d'intérêt pour permettre là encore l'étude des mécanismes physiologiques de la dysrégulation émotionnelle du patient TSPT et proposer des indicateurs pour le suivi et l'évaluation d'interventions testées.

La Figure 22 résume le plan de la partie expérimentale avec les questions auxquelles elle s'attache à répondre.

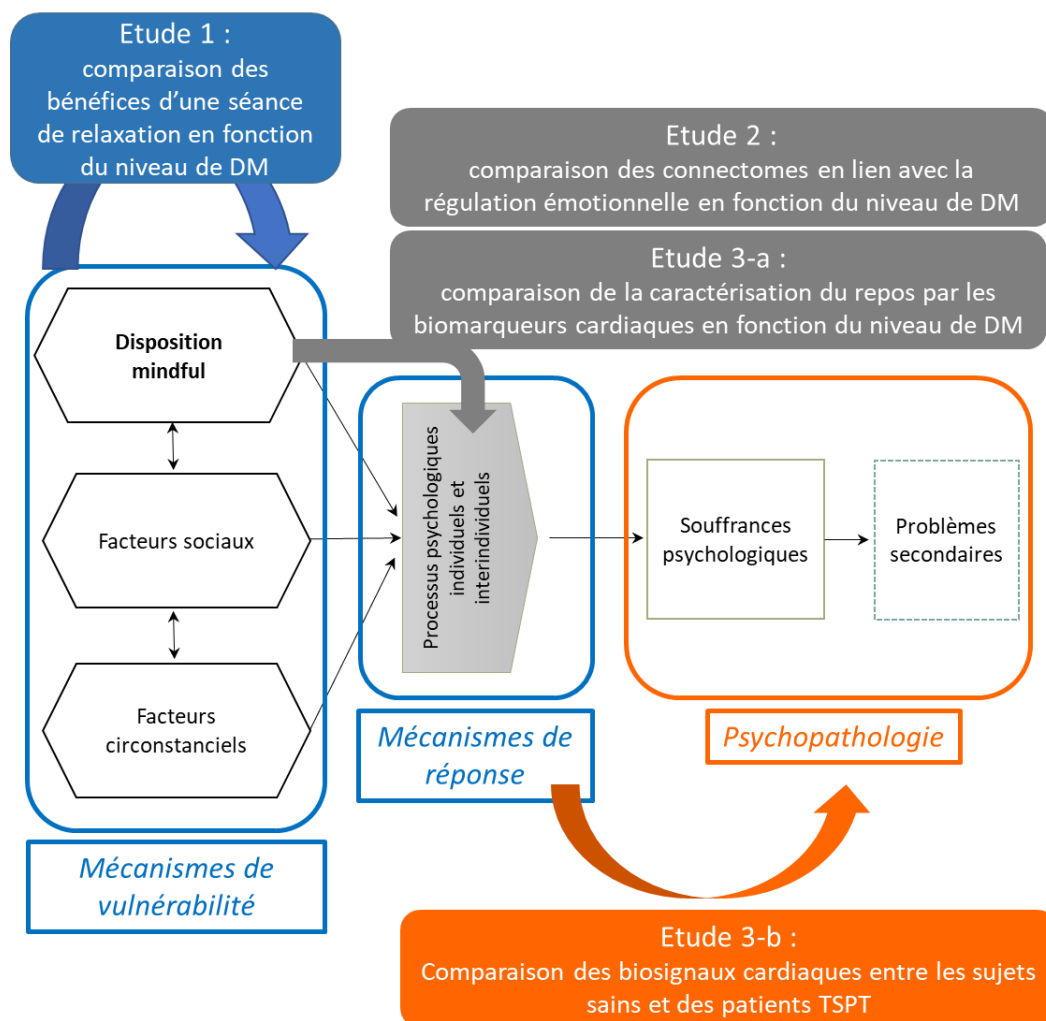


Figure 22: Design général des études du travail doctoral dans le cadre du modèle transdiagnostique.

Ces trois études constituent des études préalables à la dernière étude, encore en cours. Il s'agit d'une étude clinique visant à évaluer les bénéfices, neurophysiologiques et psychopathologiques, d'un programme de relaxation par musicothérapie chez de patients TSPT. Elle poursuit également l'objectif mécanistique secondaire d'étudier les réponses cérébrales et du SNA, associées à l'amélioration clinique.

Études expérimentales

PARTIE IV. ÉTUDE DES CARACTÉRISTIQUES PHYSIOLOGIQUES D'UN ÉTAT DE RELAXATION	110
PARTIE V. DISPOSITION MINDFUL ET FONCTIONNEMENT CÉRÉBRAL	131
PARTIE VI. DISPOSITION MINDFUL, TSPT ET BIOSIGNAL CARDIAQUE	162
PARTIE VII. ÉTUDE TRACER	183

Partie IV. Étude des caractéristiques physiologiques d'un état de relaxation

1. PROTOCOLE DE RECHERCHE	111
2. RÉSULTATS	119
3. DISCUSSION.....	127

1. Protocole de recherche

1.1. Introduction et objectifs.....	112
1.2. Hypothèses.....	112
1.3. Matériel et méthode	112
1.3.1. Population.....	112
1.3.2. Design expérimental	113
1.3.3. Modalités de relaxation étudiées	113
1.3.4. Évaluation psychologique	115
1.3.5. Électrophysiologie.....	116

1.1. Introduction et objectifs

L'étude des cAractériStiques Physiologiques d'un État de RElaxation (ASPIRE) est le premier protocole de recherche réalisé dans le cadre de ce doctorat (autorisation du CPP sous le numéro IRB : 2017-A00839-44).

Il s'agit d'une étude exploratoire s'inscrivant comme première étape d'une démarche de recherche en prévention primaire, basée sur la démarche *d'evidence based prevention*. Le but principal de ce travail était de comparer chez le sujet sain et novice en relaxation, les effets psychologiques et physiologiques (VRC et activités cérébrales) induits par une seule séance de relaxation usuelle en comparant quatre modalités de pratique.

Bien que les objectifs de l'étude soient plus larges, dans le cadre de ce travail de thèse, nous nous sommes limités à l'objectif suivant : comparaison des variations de l'état psychologique et de la VRC au cours des périodes de repos encadrant la relaxation par musicothérapie. Les variations psychophysiologiques seront étudiées en fonction du profil anxieux et de pleine conscience des sujets.

1.2. Hypothèses

Nous faisons les hypothèses que (i) la relaxation par la musicothérapie, technique mettant en jeu des processus top-down et bottom-up, sera plus efficace que la relaxation par la posture et la sieste optimisée (ii) que la régulation de la balance sympathovagale par la musique induit un état de relaxation plus important que les trois autres techniques. Nous explorerons également l'hypothèse selon laquelle le profil psychologique dispositionnel des sujets, incluant l'anxiété-trait et la DM, module l'impact de la relaxation ; les sujets ayant le profil le plus vulnérable (haut niveau de trait anxieux et bas niveau de DM) sont les plus sensibles à l'effet de la relaxation.

1.3. Matériel et méthode

1.3.1. Population

Cette étude se base sur le recrutement de volontaires sains. Les sujets seront recrutés parmi le personnel de l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA).

Comme il en est fait mention dans le protocole soumis et validé par le CPP Sud-Est V ; le nombre de sujets inclus ne repose pas sur un calcul a priori dans la mesure où aucune donnée n'existe sur les paramètres quantitatifs descriptifs des variables recueillies pour répondre aux objectifs. Le nombre minimum de sujets inclus a donc été fixé à 20.

Critères d'inclusion :

- De 18 à 60 ans
- Affiliés à un régime de sécurité sociale

Critères de non-inclusion :

- Participation active ou expérience de participations à un programme de méditation, relaxation, yoga ou sophrologie

Critères d'exclusion :

- Traitements hormonaux ou psychotropes en cours
- Traitements à visée cardiologique
- Antécédents d'épisode psychotique

1.3.2. Design expérimental

Dans un ordre semi-randomisé, chaque sujet a effectué quatre séances de relaxation dont les modalités étaient les suivantes : le repos physiologique, la Musicothérapie passive, le repos corporel par chaise « zéros-G » et la sieste optimisée. Le repos physiologique associé à l'écoute d'un bruit blanc a été choisi comme modalité de contrôle.

Semi-randomisation de l'ordre d'acquisition des modalités de relaxation :

- Numéro de sujet impair : Musicothérapie, Sieste optimisée, Relaxation musculaire, Repos physiologique avec bruit blanc.
- Numéro de sujet pair : Sieste optimisée, Musicothérapie, Repos physiologique avec bruit blanc, Relaxation musculaire.

Chaque session expérimentale était structurée de la façon suivante : Psychométrie prérelaxation, enregistrement électrophysiologique, psychométrie post-relaxation. L'enregistrement électrophysiologique avait une durée d'environ 30 minutes, soit deux repos de 5 minutes encadrant la relaxation de 20 minutes. Dans le cas de la modalité contrôle, la partie « relaxation » différait des parties « repos » uniquement par l'introduction du bruit blanc.

Compte tenu du temps nécessaire pour enlever tous les capteurs du sujet, le recueil des données psychométriques post-relaxation a eu lieu immédiatement après la fin de l'enregistrement électrophysiologique. Ainsi, les données psychométriques reflétaient au maximum les effets de la séance de relaxation.

1.3.3. Modalités de relaxation étudiées

1.3.3.1. Musicothérapie en U

« Music-Care © » est un programme de musicothérapie réceptive personnalisable basée sur les principes de l'hypnoalgésie pour améliorer l'hyperactivité neurovégétative. Elle utilise un schéma musical en trois phases (Figure 23) qui a été validé dans la prise en charge de la douleur, l'anxiété et la dépression de patients hospitalisés (Guétin et al. 2009; 2012). Ce programme a été développé par S. Guétin (Dr en psychologie clinique) en collaboration avec le CHRU de Montpellier (INSERM U1061). L'objectif du programme en U est un apprentissage du renforcement parasympathique permettant de limiter les burst d'activation. Music-Care est

aujourd'hui disponible sous la forme d'une application smartphone d'utilisation simple avec des protocoles de 20 à 60 min pour favoriser la compliance du patient.

La séquence musicale de 20 minutes est décomposée en plusieurs phases de six morceaux de trois à quatre minutes chacun, fondus et enchaînés qui amènent progressivement le malade à la détente (montage en U).

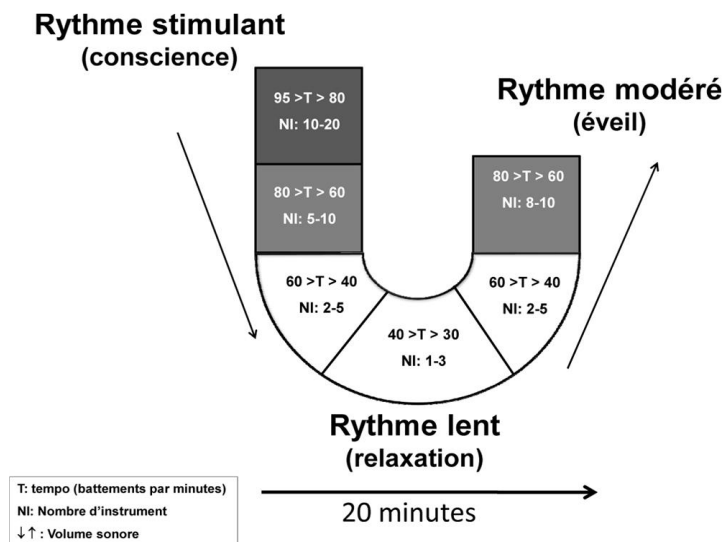


Figure 23: schéma descriptif de la séquence en U d'hypnoanalgésie transposée à la musicothérapie par le Dr S. Guétin.

Le montage en U comporte une réduction progressive du rythme musical, de la formation orchestrale, des fréquences et du volume (phase descendante du U). Après une phase de détente maximale (partie basse du U), est enchaînée une remontée progressive des paramètres musicaux afin de redynamiser légèrement le patient en fin de séance (branche ascendante du U). Les phases successives qui composent la séance de relaxation musicale, de par leurs variations de volume, de composition orchestrale et de tempo amènent progressivement le patient en état de relaxation et de détente musculaire. (Jaber et al. 2007; de Lattre et al. 2015).

1.3.3.2. Temps de relaxation optimisé (sieste optimisée)

Les Techniques d'Optimisation du Potentiel (TOP) peuvent donc être considérées comme une méthode de préparation mentale qui s'inscrit dans une approche globale de la personne et constitue la composante psycho-cognitive indispensable à la mise en condition professionnelle et opérationnelle.

Les techniques d'optimisation du potentiel ou TOP sont un ensemble de procédés et de stratégies mentales permettant à chacun de mobiliser au mieux ses ressources psycho-cognitive, physiologiques et comportementales en fonction des exigences de la situation rencontrée. L'objectif est de gérer sa charge de travail (mentale, voire physique) pour atteindre ses objectifs et pour assurer une performance durable, respectueuse de la santé et du bien-être (Perreaut-Pierre, Romémont, et Baroche 2016).

1.3.3.3. Chaise « zéro-gravité »

La chaise dite « zéro-gravité » est un fauteuil dont la position permet au corps de diviser par sept le ressenti de la gravité, donnant ainsi l'impression d'être dans l'eau ou en apesanteur.

La posture « zéro-gravité » est celle utilisée par les astronautes de la NASA lors de la mise à feu des fusées. Cette posture permet l'alignement du cœur, des jambes et du dos. La position des jambes, au même niveau ou plus haut que le cœur, permet de réduire considérablement la pression sur le bas du dos et sur toute la colonne vertébrale. Cela entraîne également une réduction de la tension musculaire dans la région lombaire, une amélioration de la circulation sanguine dans les membres inférieurs ainsi d'une diminution de la demande d'effort du cœur. L'angle très ouvert entre le torse et les cuisses favorise l'expansion des poumons pour une meilleure oxygénation. (Mainville s. d.)

Ce relâchement musculaire est décrit comme favorisant la détente et la relaxation psychique.

1.3.3.4. Modalité contrôle : Repos physiologique

Chaque sujet étant son propre témoin, nous avons choisi d'utiliser le repos physiologique (assis, les yeux fermés) comme référence en tant que modalité de relaxation. Pour le reste de l'étude, ce repos physiologique sera appelé « Contrôle ».

1.3.3.5. Bruit blanc

Les relaxations « TOP » et « Musicothérapie » ayant lieu par stimulation audio et afin de limiter la variabilité entre les modalités de relaxations, nous avons besoin d'effectuer une stimulation audio et émotionnellement neutre afin de ne pas interférer avec la méthode de relaxation utilisée. Notre choix s'est porté sur l'utilisation d'un bruit blanc, synthétisé numériquement par un collègue pour le projet de recherche. La durée du bruit blanc a été fixée à 20min qui est la durée moyenne des séquences de musique de l'application « Music-Care ». Ce bruit blanc a été utilisé chez tous les sujets pour les modalités « Relaxation musculaire » et « Contrôle ».

1.3.4. Évaluation psychologique

Quatre questionnaires d'état et de personnalité psychologiques ont été utilisés :

- Le **questionnaire d'anxiété de Spielberger** (C. D. Spielberger, Gorsuch, et Lushene 1970; C. D. Spielberger et Sarason 1975; Charles D. Spielberger 1995) est utilisé sous ses formes « état » et « trait ». L'état d'anxiété mesuré par ce questionnaire est sensible à des conditions stressantes de nature et de degrés différents. Le STAI-trait est rempli en début de chaque session de relaxation alors que le STAI-état est rempli avant et après chaque session.
- Le **questionnaire d'activation-désactivation de Thayer** évalue le niveau de vigilance et de réactivité d'un sujet (Robert E. Thayer 1986). Les variables dérivées correspondent aux axes d'activation et de désactivation. L'analyse initiale se fait sur 4 axes évalués par les items suivants :
 - Tension intérieure : mal à l'aise, inquiet, énervé, tendu, crispé

- Relaxation intérieure : indifférent, calme, détendu, tranquille, silencieux
 - Activation générale : actif, énergique, dynamique, « la pêche », en forme
 - Désactivation générale : endormi, fatigué, attentif (cotation inverse), somnolent, éveillé (cotation inverse).
- Le **Freiburg Mindfulness Inventory (FMI)** (Walach et al. 2006; Trousselard et al. 2010) mesure l'aptitude du sujet à vivre pleinement le moment présent, à percevoir les informations, à reconnaître et accepter les affects et sensations qui en découlent tel qu'ils viennent.

Le recueil des données psychométrique a été réalisé de façon numérique à l'aide du logiciel d'enquête « Sphinx IQ2 ».

1.3.5. Électrophysiologie

1.3.5.1. Enregistrement

Nous avons utilisé un Biosemi ActiveTwo system avec 64-channel EEG et 8 channel externes, électrodes actives Ag-AgCl, Cap 64 électrodes en accord avec le système international 1020, fréquence échantillonnage 2048 Hz, High-pass 0,02Hz.

La disposition des électrodes externes (Ex) était la suivante : Ex1 clavicule gauche, ECG 1 ; Ex2 crête iliaque, ECG 2 ; Ex3 et Ex4 menton droit et gauche, EMG ; Ex5 et Ex6 temple gauche et droite, EOG-H ; Ex7 os malaire gauche EOG-V ; Ex8 mastoïde droite, que nous avons utilisée comme électrode de référence.

Le système est complété par un double capteur fixé sur la pulpe de l'index et du majeur afin d'enregistrer l'activité électrodermale.

Les enregistrements sont réalisés de façon continue pendant environ 30 minutes : 2*5min de repos + 20 min de relaxation. Un trigger (0-1) reliant le système Biosemi et les écouteurs audios est utilisé pour marquer sur l'enregistrement électrophysiologie la présence d'une stimulation auditive et ainsi pouvoir identifier précisément le début et la fin de la période de relaxation.

1.3.5.2. Prétraitement des données

Les enregistrements au format BDF issus du système biosemi sont convertis au format EDF avec le logiciel Biosemi Converter86 et les paramètres suivants : 0,5uV filtre passe-haut 0,02 Hz

Prétraitement des enregistrements avec BrainVision Analyser 2.1 : Référencement des électrodes EEG et création des voies ECG, EMG et EOG par dérivation linéaire ; Application d'un filtre rejecteur 50 Hz et passe-bas 70Hz d'ordre 8 ; Isolation du signal ECG ; Down-sample à 512 Hz ; Segmentation des enregistrements en 3 epochs repos_1, relaxation, repos_2. Identification semi-auto des pics R et export des positions temporelles (en ms) des pics R.

Les séries HRV sont ensuite calculées par différence de positions des pics R consécutifs puis analysées sous matlab.

1.3.5.3. Analyse des données HRV

1.3.5.3.1. Analyses conventionnelles

Analyse temporelle et fréquentielle des séries HRV dérivées des enregistrements ECG basée sur l'algorithme développé par Marcus Vollmer (Vollmer 2015) adapté par C. Verdonk, F. Vialatte, B. Vialatte et A. Jaumard-Hakoun.

Les variables temporelles calculées sont les suivantes : rythme cardiaque moyen (HR), PNN50 et RMSSD. Les variables fréquentielles sont la puissance spectrale des très basses, basses et hautes fréquences.

1.3.5.3.2. Analyse de l'entropie multiscale

Nous avons effectué des analyses d'entropies sur nos signaux HRV. En accord avec la littérature, nous avons d'abord fait le choix d'effectuer une analyse multi-scale plutôt qu'une simple analyse d'entropie. Afin de choisir une valeur maximale d'échelle avec un risque limité de résultat aberrant dû à un trop faible nombre de points de mesures, nous avons choisi d'appliquer le critère utilisé par (Blons, Arsac, Gilfriche, et Deschodt-Arsac 2019), à savoir qu'après coarse grain avec le facteur d'échelle le plus élevé, il doit rester au minimum 125 points. La valeur d'échelle maximale a été déterminée à partir de l'ensemble des séries HRV et a été fixée à 2.

Concernant le choix de l'algorithme d'entropie, nous avons fait le choix de suivre les recommandations de (Azami, Fernández, et Escudero 2017) qui s'appuie sur les constats suivants : la Fuzzy Entropie (FuzzyEn) semble plus précise et moins dépendante de la taille des séries analysées par rapport la Sample Entropie (SampEn) (Weiting Chen et al. 2007; W. Chen et al. 2009) ; la procédure de coarse-graine appelée « Refined composite multiscale » (RCM) permettrait d'améliorer la stabilité des mesures d'entropie (Wu et al. 2014). Azami, et al. ayant rendu disponibles les algorithmes matlab, nous avons choisi de faire à la fois une mesure de Refined Composite Multiscale Fuzzy Entropie (RCMFE) et une mesure de Refined Composite Multiscale Sample Entropie (RCMSE), la SampEn étant la plus plébiscitée dans la littérature.

Enfin, les résultats des deux analyses d'entropie (RCMFE et RCMSE) ont été utilisés afin de calculer un index d'entropie (respectivement `index_FE` et `index_SE`). L'index est la valeur de l'aire sous la courbe de l'entropie en fonction de l'échelle. L'algorithme matlab de calcul par la méthode des trapèzes a été utilisé pour déterminer les valeurs d'index. Cette méthode nous a été inspirée par la lecture de (Blons, Arsac, Gilfriche, et Deschodt-Arsac 2019).

1.3.5.4. Analyses statistiques

L'analyse statistique de l'ensemble des données a été réalisée avec le logiciel SPSS version 25.

Les données sont exprimées en proportion pour les variables qualitatives ou de modalités (événements de stress : oui/non) ou en moyenne (écart-type) pour les variables quantitatives.

L'ensemble des données (psychométriques et physiologiques) recueillies avant chaque séance de relaxation seront considérées comme « ligne de base ».

Deux groupes ont été définis à partir d'un clustering K-mean sur les variables de personnalité recueillie en ligne de base.

En ligne de base, les pourcentages ont été comparés entre les deux groupes au moyen du test du Chi-2, ou du test exact de Fisher lorsque les conditions du Chi-2 n'étaient pas remplies. Les moyennes des groupes ont été comparées par analyses de variance (ANOVA) à un facteur (groupe) lorsque les variables des échantillons comparés suivaient une loi normale. Dans le cas contraire, le test non paramétrique U de Mann-Witney a été utilisé.

Concernant l'évaluation des relations entre les évolutions de scores (avant vs après), les deltas (après - avant) ont été calculés pour chaque variable et chaque modalité de relaxation. Des ANOVAs à 2 facteurs groupes*modalités ont été réalisées et des analyses post-hoc conservatives (test de Dunnett) ont été réalisées pour les effets significatifs modalités et les interactions groupes*modalités.

Les modalités analyses sont détaillées plus précisément quand cela s'avère nécessaire dans la partie résultats.

Pour le critère de décision, dans tous les cas de figure, nous avons considéré qu'une différence était significative dès que $p < 0,05$. Les tendances à une différence ont été considérées quand $0,05 < p \leq 0,1$.

2. Résultats

2.1. Caractéristiques psychologique et socio-démographique	120
2.2. Différence entre les groupes avant relaxation	121
2.3. Effets de la relaxation	124

2.1. Caractéristiques psychologique et socio-démographique

Un total de 22 sujets a été recruté, cependant seulement 18 sujets ont pu être retenus pour les analyses : 6 hommes âgés de 42 ± 8 ans et 12 femmes âgées de 39 ± 13 ans. 3 sujets ont été exclus des analyses pour cause d'abandon ou de détection d'anomalie cardiaque. Le sujet restant a été volontairement retenu pour participer au protocole de recherche tout en sachant que ses données ne pourraient pas être analysées.

Dans un premier temps, les scores des sujets aux 4 sessions pour l'anxiété-trait et la DM ont été comparés statistiquement. En l'absence de différence statistique entre les sessions, pour chaque sujet, les scores moyens pour l'anxiété-trait et la DM ont été calculés en prenant en compte les scores des 4 sessions pour chacune de ces variables séparément. Nous avons ensuite procédé à un regroupement des sujets en deux groupes distincts à partir des deux variables psychométriques et en utilisant une procédure de clustering par la méthode des k-moyennes. Ainsi nous avons obtenu un premier groupe composé de 7 sujets caractérisés par une faible DM (≤ 32) et un fort trait d'anxiété (≥ 51), il sera dénommé « groupe vulnérable ». Le second groupe est composé de 11 sujets associés à un niveau élevé de DM (≥ 34) et un faible trait d'anxiété (≤ 45), il est dénommé « groupe résilient ». Le Tableau 1 présente la répartition des sujets en fonction de leur sexe et leur âge moyen.

Tableau 1: données démographiques des sujets répartis dans les groupes "vulnérable" et "Résilient" par clustering

Groupes cluster		Population			Âge		
		Homme	Femme	Total	Homme	Femme	Total
Vulnérable		2	5	7	44 (4)	34 (10)	37 (10)
	Résilient	4	7	11	42 (10)	43 (15)	43 (13)
Total		6	12	18	42 (8)	39 (14)	40 (12)

Un test des médianes est réalisé en fonction de l'âge des sujets. Quel que soit le type de groupe (FMI, Anxiété-T, K-mean), il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes de sujets (respectivement $p=0.480, 0.620, 1.0$). De même un test du Khi-2 (Fisher's exact test) n'a pas mis en évidence de différence de signification en termes de sexe dans les groupes (respectivement $p=0.310, 0.294, 0.572$).

La figure 24 illustre les différences entre les deux groupes sur les variables dispositionnelles moyennées entre les 4 lignes de base.

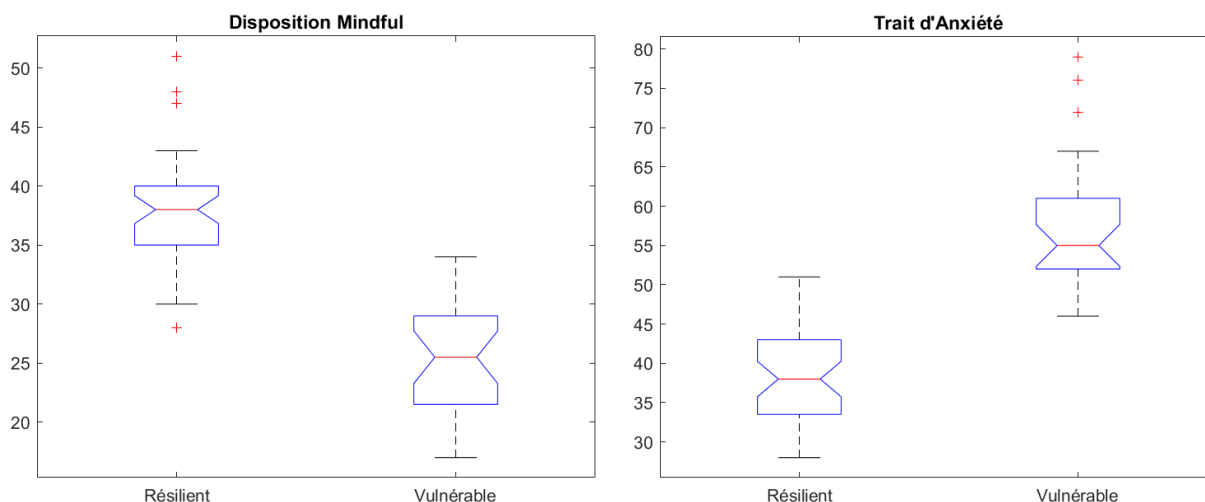


Figure 24: Notched Boxplots des caractéristiques psychométriques dispositionnelles, statistiquement différentes entre nos groupes

2.2. Différence entre les groupes avant relaxation

2.2.1.1. Psychométrie

Une analyse de la variance (anova) a été réalisée sur les variables psychométriques mesurées avant la relaxation en fonction de nos groupes et des sessions avec un bootstrap de facteur 3000. Les résultats montrent une différence significative ($p < 0.002$) entre les groupes pour l'ensemble des variables psychométriques à l'exception des variables tension et relaxation du Thayer. L'analyse ne montre pas de différence entre les sessions de ligne de base ni d'interaction groupe*session. Les sujets résilients présentent en ligne de base un profil caractérisé par un meilleur fonctionnement psychologique qui se caractérise par un état anxieux moins élevé et un niveau d'activation plus grand (Tableau 2).

Tableau 2: Score moyen des variables psychométriques, avant relaxation, pour chaque groupe et modalités de relaxation.

Session	Groupes	Variables de trait			Variables d'état			
		Mindfulness	Anxiété-T	Anxiété-E	Activation	Désactivation	Tension	Relaxation
Contrôle	Vulnérable	24,43 (5,53)	55,57 (11,59)	47,71 (16,8)	7,14 (3,58)	6,29 (2,36)	5,86 (4,78)	4,00 (3,11)
	Résilient	36,55 (6,02)	38,27 (6,48)	35,18 (8,62)	7,45 (3,88)	4,45 (2,07)	1,45 (2,16)	8,36 (1,21)
	Total	31,83 (8,31)	45,00 (12,14)	40,06 (13,52)	7,33 (3,66)	5,17 (2,31)	3,17 (3,96)	6,67 (3,01)
Musique	Vulnérable	27,29 (4,96)	58,71 (8,86)	46,43 (15,94)	9,43 (2,44)	5,14 (1,95)	8,43 (4,65)	3,57 (2,76)
	Résilient	39,18 (3,92)	37,73 (6,07)	31,91 (4,06)	8,82 (3,82)	4,55 (3,27)	2,18 (2,40)	9,09 (2,21)
	Total	34,56 (7,30)	45,89 (12,66)	37,56 (12,34)	9,06 (3,28)	4,78 (2,78)	4,61 (4,57)	6,94 (3,64)
Relaxation musculaire	Vulnérable	24,71 (3,82)	58,29 (7,63)	43,29 (11,87)	7,00 (2,45)	6,14 (2,79)	4,29 (3,95)	6,14 (3,98)
	Résilient	37,73 (4,31)	39,36 (6,86)	35,45 (11,10)	8,45 (3,53)	4,45 (3,05)	2,18 (3,60)	7,45 (4,48)
	Total	32,67 (7,66)	46,72 (11,76)	38,50 (11,73)	7,89 (3,16)	5,11 (2,99)	3,00 (3,77)	6,94 (4,22)
TOP	Vulnérable	25,86 (5,15)	57,29 (5,79)	45,43 (9,95)	8,00 (1,63)	5,86 (2,48)	7,57 (3,26)	2,71 (2,63)
	Résilient	38,45 (4,41)	37,09 (5,91)	30,09 (5,05)	9,18 (3,19)	4,64 (2,54)	1,73 (2,24)	9,18 (2,99)
	Total	33,56 (7,79)	44,94 (11,62)	36,06 (10,45)	8,72 (2,70)	5,11 (2,52)	4,00 (3,91)	6,67 (4,27)
Total	Vulnérable	25,57 (4,76)	57,46 (8,32)	45,71 (13,24)	7,89 (2,66)	5,86 (2,32)	6,54 (4,28)	4,11 (3,25)
	Résilient	37,98 (4,67)	38,11 (6,17)	33,16 (7,81)	8,48 (3,55)	4,52 (2,67)	1,89 (2,59)	8,52 (2,95)
	Total	33,15 (7,68)	45,64 (11,82)	38,04 (11,90)	8,25 (3,22)	5,04 (2,61)	3,69 (4,03)	6,81 (3,74)

La Figure 25 illustre la stabilité psychométrique de nos groupes en début de chaque session.

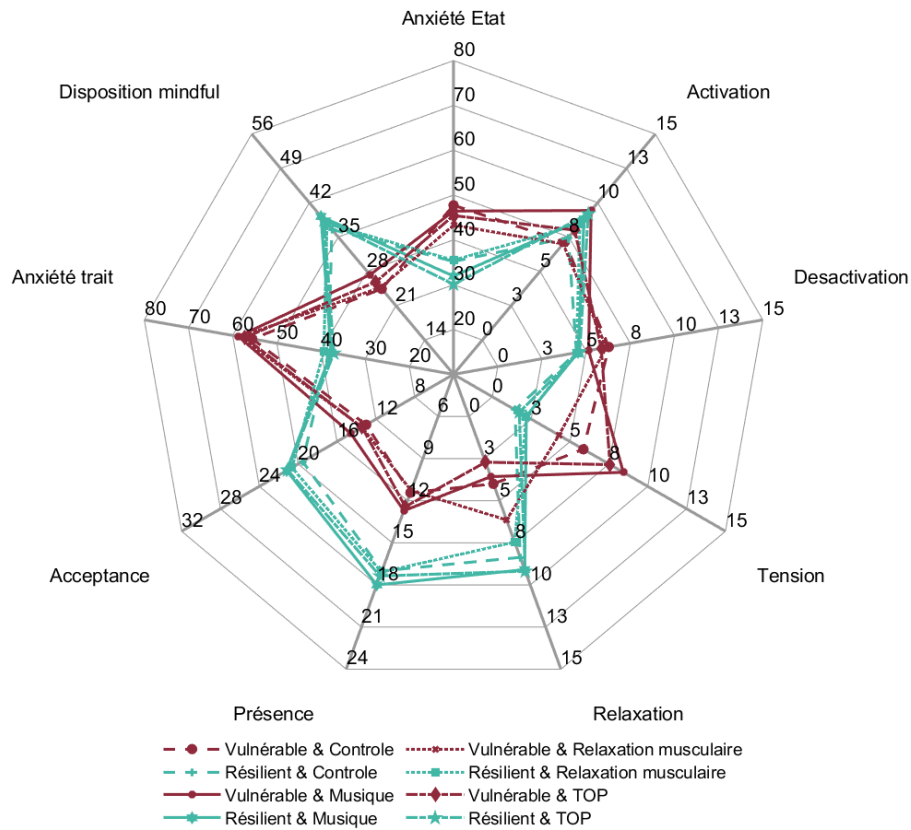


Figure 25: Caractéristiques psychométriques des groupes expérimentaux mesurées avant chaque séance de relaxation

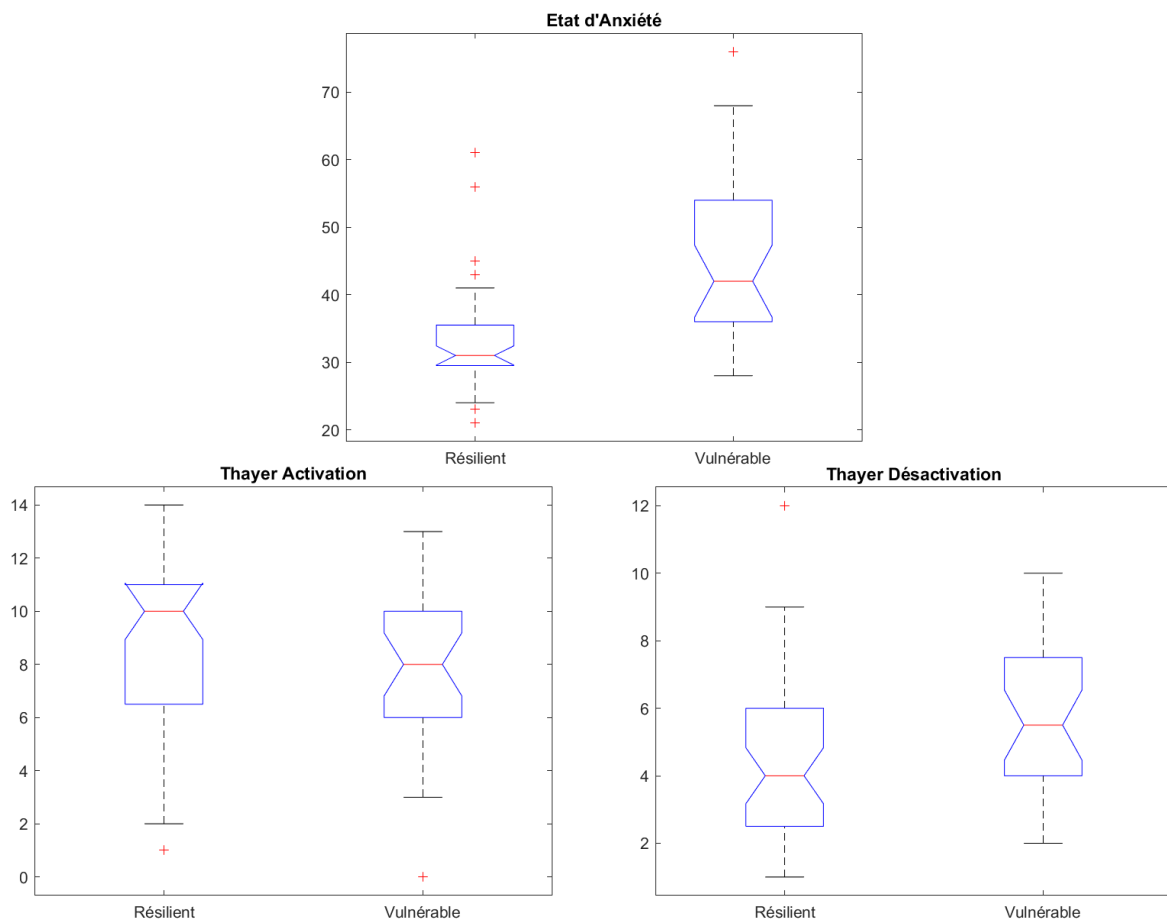


Figure 26: Notched Boxplots des caractéristiques psychométriques d'état, statistiquement différentes entre nos groupes

La Figure 26 représente les caractéristiques psychométriques d'état pour lesquelles nous observons une différence significative entre nos groupes et ce, sur l'ensemble des sessions.

2.2.1.2. Physiologie

L'anova réalisée avec un bootstrap de facteur 3000 sur les variables physiologiques mesurées avant la relaxation, en fonction de nos 2 groupes et de chaque session montre : (i) une absence d'effet session (ii) des différences entre les groupes pour le pNN50 ($p=0.016$), l'index d'entropie (FE, $p=0.029$; SE, $p=0.018$), et une tendance à une différence pour le RMSSD ($p=0.1$), et (iii) une absence d'interaction groupes*sessions.

Les sujets résilients présentent en ligne de base un profil physiologique caractérisé par un fonctionnement parasympathique moins élevé ainsi qu'un SNA plus stable (Figure 27, Tableau 3).

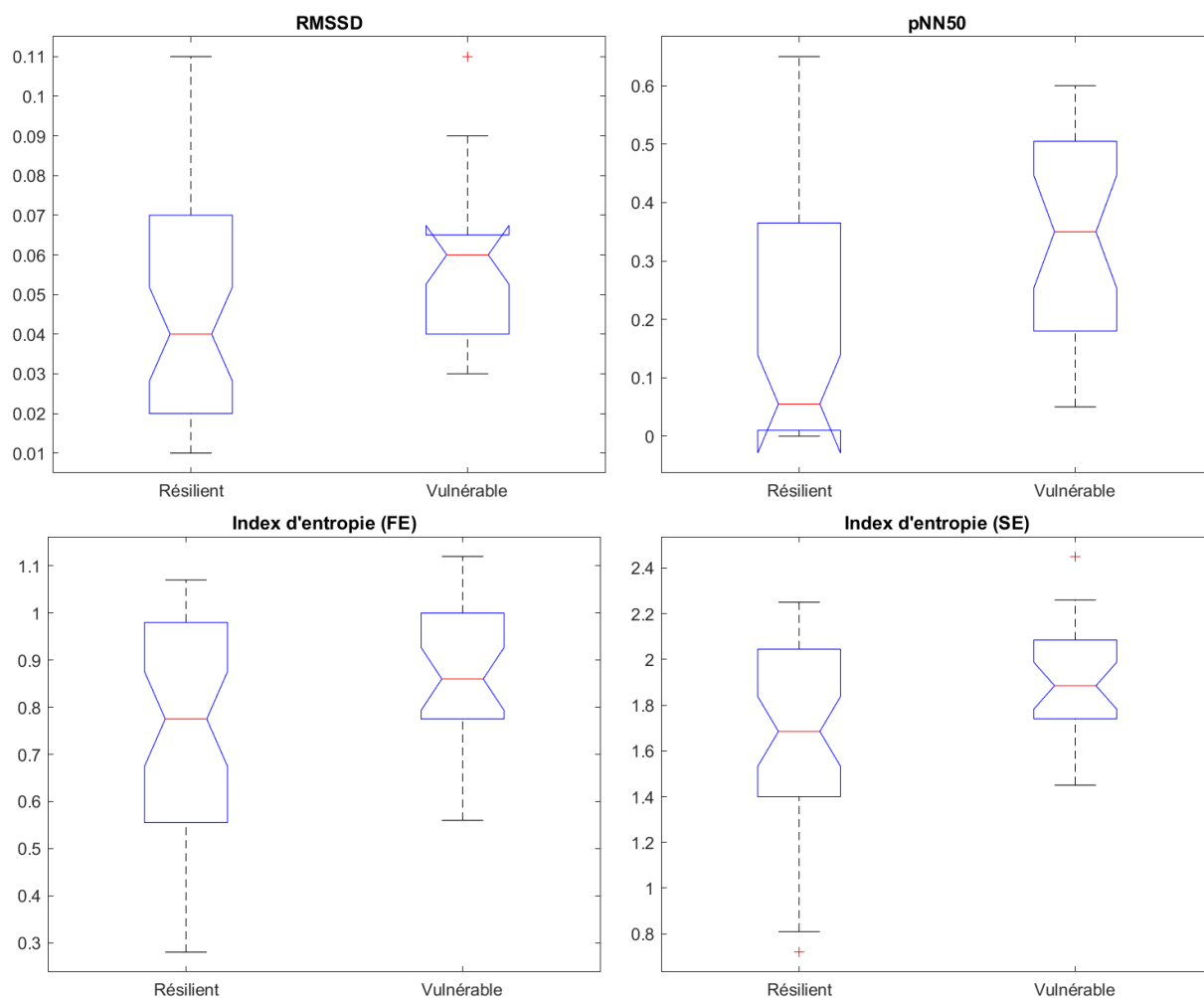


Figure 27: Notched Boxplots des caractéristiques physiologiques, statistiquement différentes entre les groupes expérimentaux

Tableau 3: Score moyen des variables physiologiques, avant relaxation, pour chaque groupe et modalités de relaxation.

Session	Groupes	HR	pNN50	RMSSD	psd_vlf	psd_lf	psd_hf	Index FE	Index SE
Contrôle	Vulnérable	61,43 (7,21)	,32 (,18)	,05 (,02)	,20 (,03)	,11 (,03)	,06 (,01)	,91 (,13)	1,99 (,26)
	Résilient	63,45 (8,57)	,21 (,26)	,05 (,03)	,21 (,04)	,10 (,02)	,06 (,02)	,78 (,23)	1,76 (,34)
	Total	62,67 (7,91)	,25 (,23)	,05 (,03)	,21 (,04)	,11 (,03)	,06 (,02)	,83 (,20)	1,85 (,32)
Musique	Vulnérable	60,57 (11,03)	,32 (,20)	,06 (,03)	,22 (,01)	,09 (,03)	,06 (,02)	,83 (,12)	1,84 (,18)
	Résilient	61,73 (7,55)	,17 (,20)	,04 (,03)	,20 (,04)	,11 (,03)	,05 (,02)	,79 (,18)	1,78 (,36)
	Total	61,28 (8,76)	,23 (,21)	,05 (,03)	,21 (,03)	,10 (,03)	,06 (,02)	,81 (,16)	1,80 (,29)
Relaxation musculaire	Vulnérable	62,29 (11,21)	,30 (,18)	,06 (,03)	,20 (,05)	,11 (,03)	,06 (,01)	,86 (,10)	1,90 (,19)
	Résilient	66,36 (12,46)	,16 (,20)	,05 (,03)	,18 (,04)	,11 (,03)	,07 (,02)	,75 (,29)	1,63 (,54)
	Total	64,78 (11,82)	,21 (,20)	,05 (,03)	,19 (,04)	,11 (,03)	,07 (,02)	,79 (,24)	1,74 (,45)
TOP	Vulnérable	58,43 (8,64)	,41 (,17)	,07 (,01)	,22 (,02)	,10 (,03)	,06 (,01)	,83 (,22)	1,86 (,33)
	Résilient	60,64 (7,50)	,16 (,21)	,05 (,03)	,20 (,05)	,10 (,03)	,06 (,02)	,67 (,22)	1,61 (,36)
	Total	59,78 (7,79)	,26 (,23)	,06 (,02)	,21 (,04)	,10 (,03)	,06 (,02)	,73 (,23)	1,71 (,36)
Total	Vulnérable	60,68 (9,23)	,34 (,18)	,06 (,02)	,21 (,03)	,10 (,03)	,06 (,01)	,86 (,15)	1,90 (,24)
	Résilient	63,05 (9,18)	,17 (,21)	,05 (,03)	,20 (,04)	,11 (,02)	,06 (,02)	,75 (,23)	1,69 (,40)
	Total	62,12 (9,21)	,24 (,21)	,05 (,03)	,20 (,04)	,10 (,03)	,06 (,02)	,79 (,21)	1,77 (,36)

2.3. Effets de la relaxation

Afin de comparer les effets des 20 minutes de relaxation en fonction de nos groupes et de la modalité de relaxation, une analyse de la variance avec un bootstrap de 1000 a été réalisée à partir du delta (après – avant) de chaque variable mesurée (Figure 29, Figure 28, Tableau 4).

Au niveau physiologique (Figure 29), la comparaison des groupes montre une variation significative ($p < 0.05$) du HR et une tendance ($p = 0.1$) pour l'index d'entropie SE. Ainsi, la relaxation est associée à un maintien (tendance) des variables HR et SE pour le groupe résilients et, pour le groupe vulnérable, à une augmentation du HR associée à une diminution tendancielle du SE. L'analyse du delta en fonction des modalités de relaxation montre une différence significative, uniquement pour le HR. Un test de Dunnett a été réalisé afin de comparer l'effet des trois modalités de relation à la condition contrôle. On observe une différence tendancielle ($p < 0.1$) entre la relaxation musculaire et modalité contrôle pour le HR. Cette diminution du HR tend à être la plus importante avec la condition relaxation musculaire. Il n'y a pas d'interaction groupes*modalités de relaxation sur les variables physiologiques.

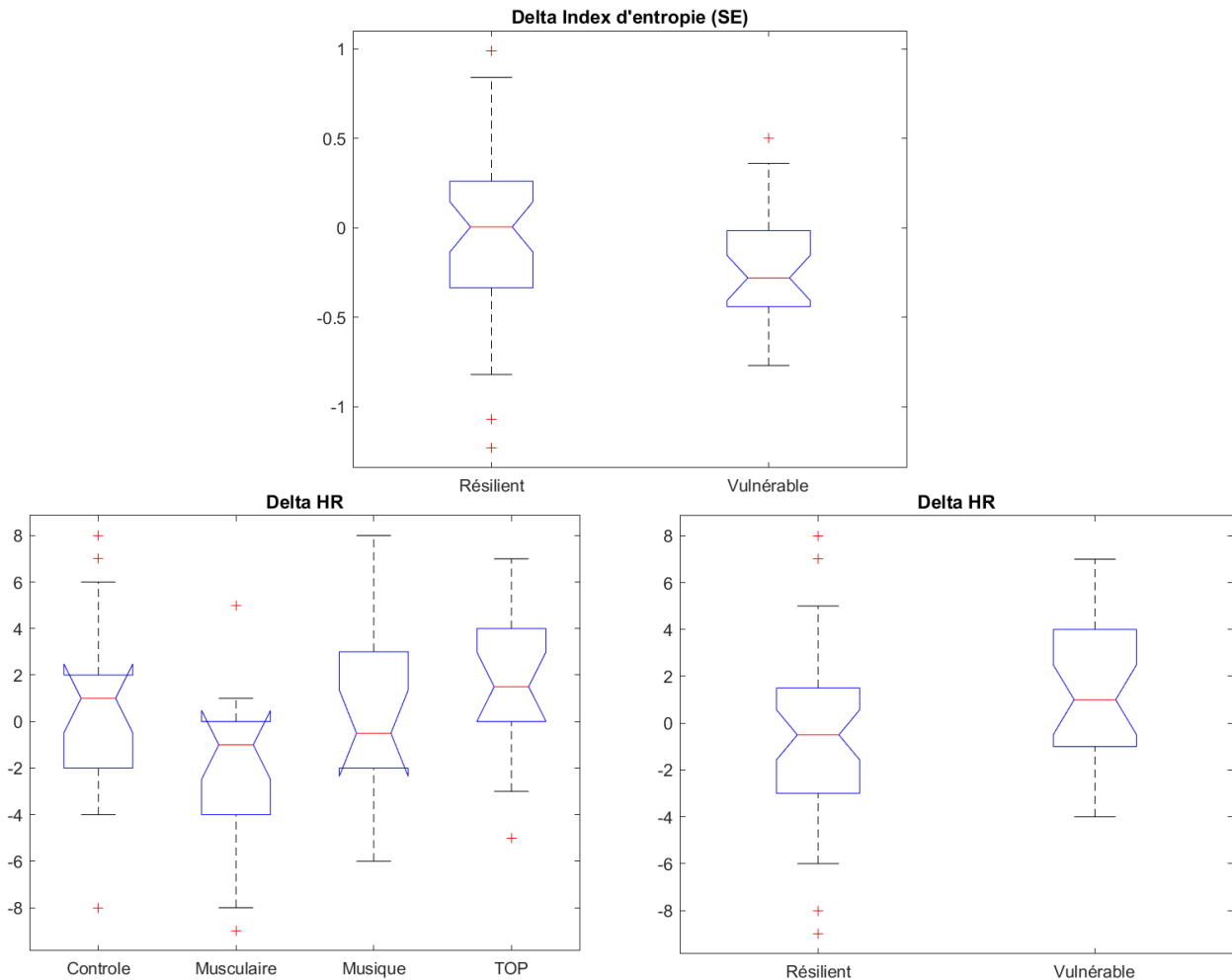


Figure 28: Notched Boxplots des bénéfices physiologiques, statistiquement différents entre les groupes expérimentaux

Sur le plan psychométrique (Figure 29), on observe une différence fortement significative ($p < 0.001$) pour la tension et une tendance prononcée ($p < 0.06$) pour l'activation. Il n'y a pas d'interaction groupes*modalités de relaxation sur les variables psychologiques. La relaxation diminue la tension et l'activation des sujets quelle que soit la modalité utilisée, y compris le repos physiologique (condition contrôle).

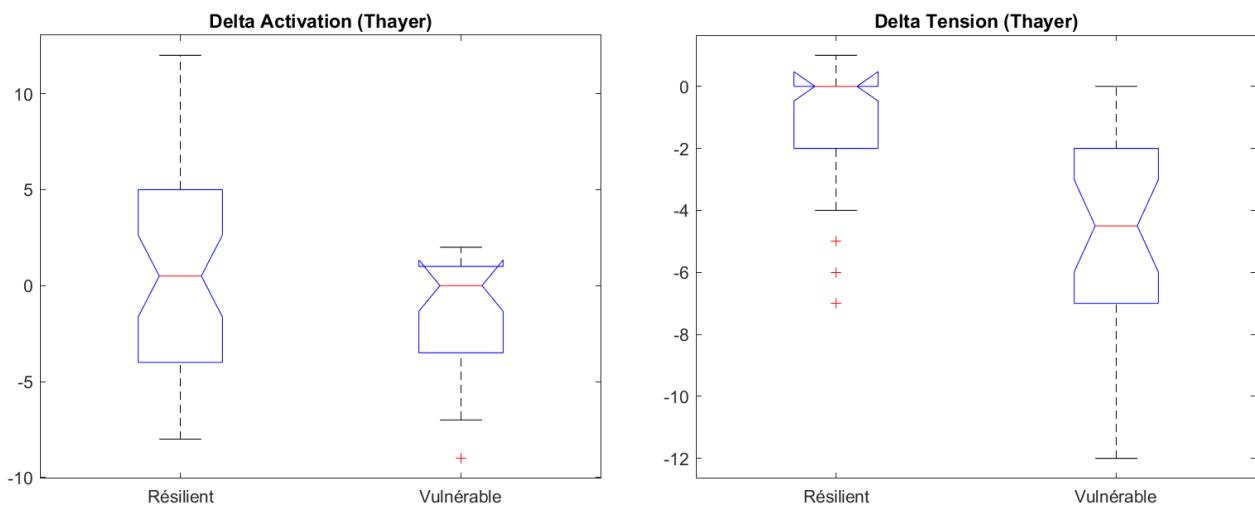


Figure 29: Notched Boxplots des bénéfices psychologiques, statistiquement différents entre les groupes expérimentaux

Tableau 4: Delta (après-avant) moyen des variables physiologiques et psychométriques pour chaque groupe et modalités de relaxation.

Session	Groupe	Delta HR	Delta pNN50	Delta RMSSD	Delta psd_vlf	Delta psd_lf	Delta psd_hf	Delta Index_FE	Delta Index_SE	Delta Anxiété E	Delta Activation	Delta Désactivation	Delta Tension	Delta Relaxation
Contrôle	Vulnérable	2,86 (4,06)	-,07 (,16)	,00 (,01)	,03 (,05)	,00 (,03)	-,01 (,02)	-,16 (,25)	-,31 (,40)	-5,14 (11,25)	-1,57 (2,88)	-,14 (2,91)	-3,71 (3,68)	2,71 (4,54)
	Résilient	-,36 (3,93)	-,02 (,12)	,00 (,05)	,00 (,04)	,01 (,03)	-,01 (,03)	-,02 (,37)	,02 (,67)	-7,18 (6,87)	1,09 (5,59)	-,64 (3,61)	-1,00 (1,55)	2,45 (1,51)
	Total	,89 (4,19)	-,04 (,14)	,00 (,04)	,01 (,04)	,01 (,03)	-,01 (,03)	-,07 (,33)	-,11 (,59)	-6,39 (8,57)	,06 (4,81)	-,83 (3,28)	-2,06 (2,84)	2,56 (2,94)
Musique	Vulnérable	,43 (3,82)	,01 (,10)	-,01 (,02)	,01 (,03)	,01 (,03)	-,01 (,02)	-,02 (,12)	-,01 (,22)	-8,86 (9,21)	-1,86 (3,93)	-,86 (4,26)	-6,71 (3,40)	3,86 (3,08)
	Résilient	,18 (4,12)	-,02 (,09)	,01 (,03)	,01 (,04)	,01 (,02)	,00 (,02)	-,07 (,23)	-,06 (,44)	-6,18 (2,56)	,45 (6,15)	-1,91 (4,55)	-2,00 (2,32)	1,55 (3,05)
	Total	,28 (3,89)	-,01 (,10)	,00 (,03)	,01 (,04)	,01 (,02)	,00 (,02)	-,05 (,19)	-,04 (,36)	-7,22 (5,97)	-,44 (5,39)	-1,50 (4,34)	-3,83 (3,59)	2,44 (3,18)
Relaxation musculaire	Vulnérable	,29 (2,29)	,03 (,11)	,00 (,03)	,05 (,06)	-,02 (,04)	-,02 (,02)	-,22 (,16)	-,35 (,26)	-5,14 (4,60)	-1,29 (2,63)	-,29 (2,56)	-2,43 (2,57)	2,14 (3,44)
	Résilient	-3,09 (3,33)	,03 (,06)	,02 (,03)	,02 (,05)	,00 (,02)	,00 (,02)	-,08 (,25)	-,03 (,34)	-7,82 (7,15)	,55 (4,34)	-1,91 (3,53)	-1,18 (2,14)	3,00 (4,17)
	Total	-1,78 (3,35)	,03 (,08)	,01 (,03)	,03 (,06)	-,01 (,03)	-,01 (,02)	-,13 (,23)	-,15 (,34)	-6,78 (6,27)	-,17 (3,79)	-1,28 (3,21)	-1,67 (2,33)	2,67 (3,82)
TOP	Vulnérable	2,43 (2,37)	-,05 (,13)	-,01 (,02)	,03 (,01)	,00 (,02)	-,01 (,02)	-,12 (,22)	-,19 (,33)	-10,29 (7,54)	-,71 (2,06)	-2,57 (2,64)	-6,57 (2,64)	5,00 (3,46)
	Résilient	,91 (3,42)	-,02 (,08)	,00 (,06)	,03 (,07)	,00 (,03)	-,02 (,03)	-,03 (,23)	-,13 (,43)	-5,73 (6,51)	,82 (4,98)	-2,36 (4,37)	-1,36 (1,96)	2,45 (2,81)
	Total	1,50 (3,07)	-,03 (,10)	-,01 (,05)	,03 (,06)	,00 (,03)	-,02 (,03)	-,06 (,22)	-,15 (,39)	-7,50 (7,09)	,22 (4,08)	-2,44 (3,70)	-3,39 (3,40)	3,44 (3,24)
Total	Vulnérable	1,50 (3,27)	-,02 (,13)	-,01 (,02)	,03 (,04)	,00 (,03)	-,01 (,02)	-,13 (,20)	-,21 (,32)	-7,36 (8,35)	-1,36 (2,82)	-1,21 (3,11)	-4,86 (3,48)	3,43 (3,64)
	Résilient	-,59 (3,90)	-,01 (,09)	,01 (,04)	,02 (,05)	,01 (,03)	-,01 (,03)	-,05 (,27)	-,05 (,47)	-6,73 (5,91)	,73 (5,13)	-1,70 (3,95)	-1,39 (1,98)	2,36 (2,97)
	Total	,22 (3,78)	-,01 (,11)	,00 (,04)	,02 (,05)	,00 (,03)	-,01 (,02)	-,08 (,24)	-,11 (,43)	-6,97 (6,91)	-,08 (4,47)	-1,51 (3,63)	-2,74 (3,14)	2,78 (3,26)

3. Discussion

L'étude ASPIRE s'est attachée à comparer la musicothérapie à d'autres modalités de relaxation sur les variables psychophysiques en lien avec l'activation/relaxation en fonction de la personnalité étudiée en termes de profil anxieux et DM.

Nos groupes, « vulnérable » et « résilient », ont été obtenus par clustering des scores moyens sur les 4 sessions des variables psychométriques anxiété de trait (questionnaire STAI) et du trait de pleine conscience (questionnaire FMI). Les analyses statistiques menées sur les données sociodémographiques ne montrent pas de différences significatives et de ce fait sont stables entre les sessions. De plus, les mesures psychométriques d'état et électrophysiologiques effectuées au début de chaque session expérimentale montrent une différence systématique entre nos deux groupes, validant ainsi une différence de fonctionnement psychophysique au repos entre nos deux groupes. Ces résultats confirment un profil psychologique plus relaxé des sujets résilients associé à un profil physiologique moins élevé en termes d'entropie.

Les résultats obtenus ne confirment pas l'hypothèse d'un effet supérieur de relaxation psychophysique induite par la modalité musicothérapie ni celle d'un effet plus important de la relaxation chez les sujets ayant le profil le plus vulnérable.

Au niveau physiologique, les bénéfices observés en termes de VRC sont quasi nul : le rythme cardiaque augmente chez les sujets vulnérables et est stable chez les sujets résilients.

En complément des analyses classiques de la VRC, les mesures d'entropies effectuées montrent une réduction significative de l'entropie ($p=0,002$) chez les sujets vulnérables et une stabilité chez les sujets résilients. Le niveau d'entropie cardiaque est un marqueur de la dynamique complexe de régulation du SNA ; la littérature rapporte différents cas de réduction du niveau d'entropie principalement d'origine pathologique (pathologies cardiaques, troubles psychiatriques), en lien avec le processus naturel de vieillissement qui conduit à une perte quasi définitive d'adaptabilité du SNA ; il existe également des réductions intermittentes d'entropie cardiaque, d'origine naturelle ou pathologique, reflétant des changements dans les boucles de régulations psychophysiques. Au titre des réductions intermittentes, nous pouvons citer celles dues au changement d'états neuropsychologiques (mood states) secondaires aux troubles bipolaires (Valenza et al. 2014) mais également au niveau de vigilance (état éveillé/endormi ; Figure 30).

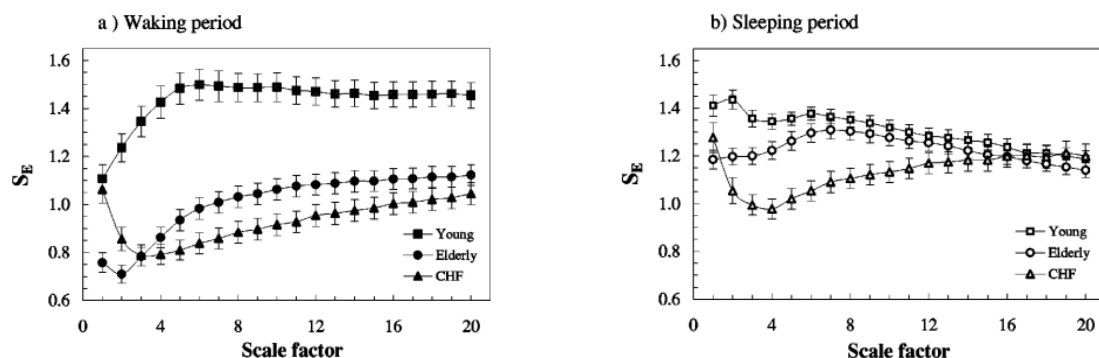


Figure 30: Analyse MSE de la série RR issue d'un ECG de 24 h chez 27 sujets sains jeunes (34.5 ± 7.3 ans), 45 sujets sains âgés (70 ± 3.97 ans) et 43 sujets avec une insuffisance cardiaque (CHF, 55 ± 11.6 ans). (Madalena Costa, Goldberger, et Peng 2005)

Ces changements d'entropie entre les phases de sommeil et d'éveil sont modulés par l'âge et la présence d'une insuffisance cardiaque (Madalena Costa, Goldberger, et Peng 2005). À l'inverse, une augmentation des valeurs d'entropie a été mise en évidence chez des sujets sains

jeunes entre un état de repos et une situation de tâches cognitives (Blons 2020). Bien que les modalités de relaxation étudiées ici soient interventionnelles, elles peuvent néanmoins s'apparenter à l'induction d'une situation de repos. Ainsi, la baisse d'entropie cardiaque observée à la suite de la séance de relaxation (Figure 31) reflèterait une baisse naturelle du niveau de régulation du SNA et pourrait être envisagée comme un marqueur physiologique de l'efficacité de la relaxation.

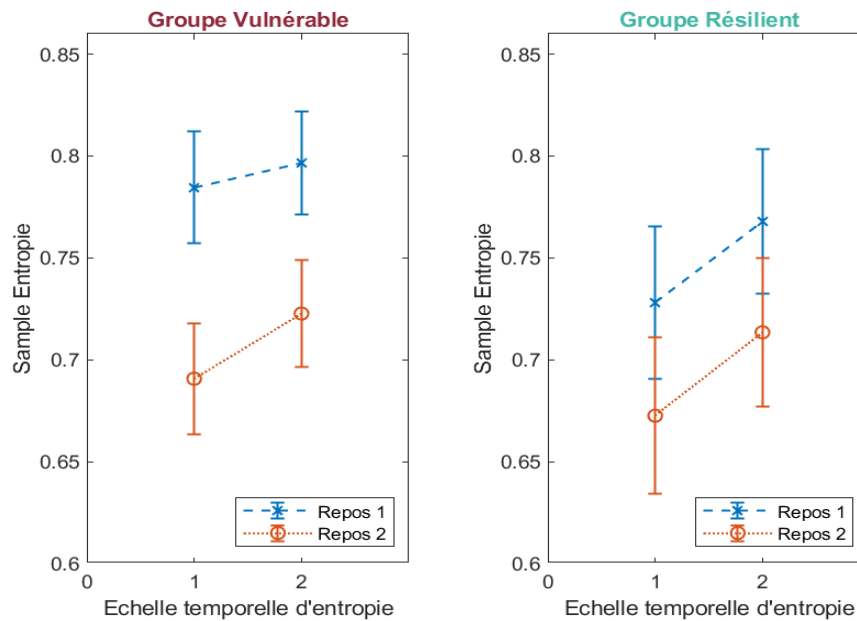


Figure 31: Variations moyennes des valeurs de MSE pour chaque groupe, mesurées avant et après une séance de relaxation.

Dans ce cadre, la stabilité des sujets résilients en termes d'entropie pourrait rendre compte d'un état de repos stable avant et après les sessions de relaxation.

Les résultats psychologiques montrent, quant à eux, qu'une session de relaxation de 20 min, y compris la session de repos conduit à un état relaxé subjectif associant réduction de la tension, de l'activation et de l'anxiété, ainsi qu'une augmentation de la relaxation. Ce résultat témoigne de l'effet psychologique d'un repos de 20 min quelque soit ce repos alors même que des modifications physiologiques sont mises en évidence (HR et SE) avec des différences entre les groupes : une stabilité physiologique pour le groupe résilient et une association d'une augmentation du HR et d'une diminution du SE pour le groupe vulnérable. Cette discordance psychophysique est retrouvée dans la littérature (Sin et al. 2016; Epel et al. 2018).

En conclusion, à l'échelle d'une unique session, nous n'avons pas été en mesure de répondre positivement aux deux premières hypothèses. Il est possible d'envisager que la répétition des sessions de relaxations augmente les effets observés et mette en évidence des différences entre les différentes modalités de relaxation. Il est intéressant de rappeler que les interventions basées sur la méditation montrent des bénéfices en s'appuyant sur des programmes de 8 semaines, à raison de 2h hebdomadaire de méditation guidée et accompagnée de pratiques informelles quotidiennes. Notons cependant que malgré notre petit effectif, le clustering a isolé deux groupes cohérents au regard de la stabilité des différences psychométriques recueillies sur 4 sessions de relaxation, espacé chacune d'une durée de 2 semaines minimum.

Partie V. Disposition mindful et fonctionnement cérébral

1. PROTOCOLE DE RECHERCHE	132
2. RÉSULTATS	144
3. DISCUSSION.....	155

1. Protocole de recherche

1.1. Introduction.....	133
1.2. Objectif et hypothèses	134
1.3. Matériel et méthode	134
1.3.1. Population.....	134
1.3.2. Design expérimental	134
1.3.3. Évaluation psychologique	135
1.3.4. Acquisition des données d'imagerie	136
1.3.5. IRM-f et analyse de la connectivité.....	137
1.3.6. Variables issues de l'analyse des réseaux	141
1.3.7. Analyses statistiques.....	143

1.1. Introduction

Dans une perspective intégrative, Holzel et al (2011) ont développé un modèle de fonctionnement de la pleine conscience principalement basé sur les données de neuro-imagerie disponibles dans la littérature et proposé un modèle des processus cognitifs impliqués dans le fonctionnement de pleine conscience. Ce modèle propose que quatre processus cognitifs participent à la PC : (i) l'autorégulation de l'attention, (ii) le changement de perspective sur soi, (iii) l'amélioration de la conscience corporelle et (iv) l'amélioration de la régulation (Hölzel et al. 2011). L'évaluation de ces processus cognitifs par le recueil de l'activité des connectomes pertinents permettrait de proposer une mise en relation des approches cognitives et neuro-fonctionnelles.

Premièrement, les connectomes soutenant l'autorégulation des capacités d'attention impliquent à la fois une attention focalisée et/ou une surveillance ouverte (Lutz et al. 2008; Malinowski 2013). Ces capacités attentionnelles sont en relation avec la conscience, à savoir l'orientation attention sélective pour le suivi des événements sensoriels (Manuello et al. 2016). Il a été proposé que les capacités attentionnelles de la pleine conscience dépendent également d'un meilleur accès conscient (Shadlen et Kiani 2011) conduisant à trois capacités de pleine conscience (Verdonk et al., 2020). Le premier se concentre sur le soi comme « être celui qui habite le corps, être celui qui pense les pensées, être celui qui éprouve les émotions et être l'agent des actions » (Hölzel et al. 2011) avec ses implications en termes de changement des perspectives sur soi. De telles capacités demandent l'évaluation des connectomes qui sont engagés dans l'autoréflexion, les pensées autoréférentielles et la distinction entre soi-même. Le second cible la conscience corporelle comme la capacité de l'individu à remarquer des sensations corporelles subtiles (Mehling et al. 2009), et qui nous informent instant après instant sur notre état physiologique interne (intéroception) (Craig 2002) et la relation que notre corps entretient avec l'espace et le mouvement (extéroception) (Tuthill et Azim 2018). Les capacités de conscience corporelle impliquent des connectomes impliquant au sens viscéral une modulation de la respiration (Hazlett-Stevens 2017) qui engagent une régulation autonome (Collet et al. 2013; Khalsa et al. 2018). Enfin, l'efficacité largement démontrée de la réponse émotionnelle associée à la pleine conscience nécessite une réponse ajustée au stress (Prakash, Hussain, et Schirda 2015), et une régulation émotionnelle impliquant l'acceptation des émotions indésirables sans jugement, ce qui réduit leur impact et une meilleure prise en compte des émotions positives (Dennis et Hajcak 2009).

(Dorjee 2016) a complété ce modèle en proposant dans le fonctionnement de la pleine conscience le rôle d'un processus cognitif supplémentaire impliquant la métacognition. Basé sur la « mindfulness meditation », le modèle considère deux mécanismes : (i) un traitement de la capacité d'autorégulation métacognitive de l'esprit qui consiste en l'interaction de plusieurs systèmes de métacognition, d'attention, de régulation émotionnelle et d'un traitement conceptuel et (ii) les modes de conscience existentielle qui déterminent notre sens du soi et de la réalité. Il permet de proposer la participation des connectomes qui participent à une conscience introspective des processus mentaux et des capacités cognitives, notamment d'inhibition (Jiang, Heller, et Egner 2014; Schooler 2002; Hölzel et al. 2011).

1.2. Objectif et hypothèses

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer comment, au repos, fonctionnent les connectomes qui sous-tendent les fonctions cognitives proposées dans les modèles cognitifs existants pour décrire les corrélats neuronaux de la Disposition Mindful (DM).

Premièrement, nous faisons l'hypothèse qu'un haut niveau de DM est associé à une efficacité potentielle plus élevée pour les connectomes sélectionnés. Deuxièmement, nous proposons que ce haut niveau de DM soit caractérisé par une asynchronie et une fatigabilité plus faible pour ces mêmes connectomes.

1.3. Matériel et méthode

1.3.1. Population

L'étude a été menée sur une population de 32 sujets présumés sains. Les sujets étaient volontaires pour participer à l'étude, âgés de 18 à 60 ans sans historique de lésion cérébrale; pas d'utilisation nocive, abusive ou dépendante de substances selon le DSM-5; aucune participation active à un programme de relaxation ou pratique courante de méditation, de yoga ou de thérapie de relaxation; capable de lire et de comprendre la langue française; pas de traitement hormonal (sauf contraceptif) ou psychotrope; pas d'antécédent psychotique; compatible avec la réalisation d'un examen IRM 3T.

La population ciblée de patients victimes des attentats du 15 novembre 2015 a été étudiée dans le cadre d'une autre étude pour laquelle le score moyen de sévérité à l'échelle PCL5 est de 45,8 (15,3) : La validation de cette échelle dit qu'il y a une souffrance anxieuse quand le score est supérieur ou égale 33. La musicothérapie est considérée comme efficace si le score diminue de 12 points (symptomatologie sous le seuil clinique), soit 28%.

L'inclusion de 30 sujets, par groupe, permettra d'évaluer un delta cliniquement significatif (plus de 25%) avec un risque de première espèce de 0,05 et une puissance de 95%.

L'étude a été approuvée à la fois par le comité d'éthique du Service de santé des armées françaises et par les autorités sanitaires françaises (numéro d'identification 2019-A01232-37). Conformément à la Convention d'Helsinki, qui contrôle et régleme les expérimentations humaines, un consentement éclairé a été signé par tous les sujets.

1.3.2. Design expérimental

Les objectifs des investigations ont été expliqués par les investigateurs de l'étude lors d'un briefing réalisé avant la séance expérimentale. Les sujets participant à l'étude étaient mis au calme, puis un électrocardiogramme de 5 minutes pour la variabilité du rythme cardiaque (VRC) a été enregistré avec le système Physioner pro de Codesna.

Les sujets ont été invités à effectuer une série d'évaluations standardisées sur ordinateur afin d'acquérir les données sociodémographiques communes, le fonctionnement psychologique et pathologique. Enfin, un examen IRM de 30 min a été réalisé. Afin d'avoir une chronobiologie cohérente, toutes les acquisitions ont eu lieu le samedi après-midi.

1.3.3. Évaluation psychologique

1.3.3.1. Disposition Mindful

Le **Freiburg Mindfulness Inventory (FMI-14 items)** mesure la disposition de pleine conscience en indexant les facettes de la présence et de l'acceptation sans jugement. Ce questionnaire est sémantiquement indépendant d'un contexte de méditation et il est applicable à tous les groupes de population, en particulier à ceux qui ne pratiquent pas la méditation de pleine conscience. Le questionnaire est noté à l'aide d'une échelle à quatre points, avec des réponses allant de 1 (rarement) à 4 (presque toujours). Un score total de pleine conscience a été calculé en ajoutant la note pour tous les éléments, à l'exception du 13^e élément qui est noté inversement (Walach et al. 2006; Marion Trousselard et al. 2010). L'échelle a démontré des niveaux acceptables de cohérence interne dans notre échantillon (Cronbach = 0,81). Les sujets ont été divisés en deux groupes selon leur score FMI lié au score médian du groupe ; les sujets avec un score au-dessus de la médiane sont dits à haute disposition mindful (H-DM) et ceux avec un score en dessous sont dit à basse disposition mindful (B-DM).

1.3.3.2. Résilience

La **Dispositional Resilience Scale (DRS-15)** a été développée pour évaluer la « rusticité », qui est un trait de personnalité ou un style cognitif lié à une bonne santé et des performances continues sous le stress (Kobasa 1979). Cette échelle a montré une bonne cohérence interne ($\alpha = 0,82$) et la validité des critères croise plusieurs échantillons (Bartone 1995; 1999). Cette échelle de 15 éléments comprend 9 éléments à cotation positive et 6 éléments à cotation négative et couvre les trois facettes conceptuellement importantes du contrôle des engagements et du défi. Dans un échantillon de 105 étudiants (West Point), le coefficient de fiabilité test-retest de 3 semaines pour cette échelle était de 0,78 (Bartone 1999).

1.3.3.3. Régulation émotionnelle cognitive

La **Cognitive Emotion Regulation Questionnaire (CERQ)** : est un questionnaire multidimensionnel composé de trente-six items. Il a été conçu pour faire ressortir les processus cognitifs, les stratégies de régulation des émotions cognitives (ou stratégies d'adaptation cognitive) utilisées par un individu après avoir vécu des événements de vie négatifs. Contrairement à d'autres questionnaires d'adaptation, ce questionnaire se réfère exclusivement aux pensées d'un individu après avoir vécu un événement négatif. Le CERQ évalue ce que les participants ont tendance à penser après avoir vécu des événements de vie menaçants ou stressants à travers neuf dimensions : « Catastrophisme », « Ruminant », « Acceptation », « Recentrage positif », « Recentrage sur la planification », « Réévaluation positive », « Auto-blâme », « Blâme des autres », et

« Mise en perspective ». Pour la version française validée, l'alpha de Cronbach est compris entre 0,68 et 0,87 (Jermann et al. 2006).

1.3.3.4. Intéroception

La **Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA)** à 32-items est un questionnaire qui mesure huit facettes de la conscience corporelle: (i) Remarquer: prendre conscience de sensations corporelles inconfortables, confortables et neutres, (ii) Ne pas distraire: tendance à s'ignorer ou à se distraire des sensations de douleur ou d'inconfort, (iii) Pas d'inquiétude: détresse émotionnelle ou inquiétude avec des sensations de douleur ou d'inconfort, (iv) Régulation de l'attention: capacité à maintenir et contrôler l'attention aux sensations, (v) Conscience émotionnelle: Conscience du lien entre les sensations corporelles et les états émotionnels, (vi) Autorégulation: capacité à réguler la détresse psychologique en se concentrant sur les sensations corporelles, (vii) Écoute corporelle: écoute activement le corps pour la perspicacité, et (viii) Confiance: ressent son corps comme sûr et digne de confiance (Mehling et al. 2012). Ce questionnaire considère les aspects adaptatifs de la conscience corporelle (c'est-à-dire comme un moment présent et un style d'attention aux sensations corporelles) qui contrastent avec l'hypervigilance anxieuse des sensations corporelles (Mehling et al. 2009). Le questionnaire est noté sur une échelle de six points, avec des réponses allant de 0 (jamais) à 5 (toujours). Un score total a été calculé par addition de tous les éléments (en tenant compte du score inverse des éléments 5, 6, 7, 8 et 9) (Mehling et al. 2012). L'échelle a démontré des niveaux acceptables de cohérence interne dans notre échantillon (Cronbach's = .80).

1.3.3.5. État psychologique

L'**Activation-Deactivation Adjective Check List (AD-ACL)** (Robert E. Thayer 1986) est un auto-questionnaire multidimensionnel évaluant divers états d'éveil transitoires. La forme courte de 20 éléments a évolué dans deux dimensions bipolaires intitulées « Energetic-Arousal » et « Tense-Arousal » (Robert E. Thayer 1967; 1978; 1986; 1989; R. E. Thayer, Newman, et McClain 1994). Energetic-Arousal contient à la fois des éléments d'énergie et de sommeil menant aux sous-facteurs d'activation générale (AG) et de fatigue (Désactivation-sommeil, DS). Le « tense-arousal » contient à la fois des éléments émotionnels et calmes conduisant à des sous-facteurs de tension (haute activation, HA) et de calme (désactivation générale, GD). La fiabilité de l'échelle AD-ACL a été estimée à 0,92 sur la base des résultats de communauté issus d'une analyse factorielle (Robert E. Thayer 1978).

1.3.4. Acquisition des données d'imagerie

L'imagerie IRM fonctionnelle a été acquise avec un scanner MR Tesla GE Architect 3.0 équipé d'une bobine de tête 48 canaux (conçue pour les applications avancées en neurologie). Chaque sujet a été invité à se reposer avec les yeux vêtus et à bouger le moins possible pendant l'IRM. Tout d'abord, les séquences d'image pondérée T1 (BRAVO) de diagnostic de routine en 3D du cerveau entier, de récupération par inversion-récupération atténuée par le fluide T2 (CUBE) et

d'image pondérée par susceptibilité (SWAN) ont été effectuées pour vérifier l'absence d'anomalies cérébrales.

Les données IRMf à l'état de repos (RS) ont été acquises avec une séquence d'imagerie écho planaire (EPI) : 42 volumes, temps de répétition [TR] = 5000 ms, temps d'écho [TE] = 35,0 ms, angle de basculement = 90 °, FOV = 256 * 256, matrice d'image = 96 * 128, taille de pixel = 2,7 * 2 mm², épaisseur de tranche = 2 mm, 72 coupes axiales sans espace d'intersection. Chaque volume couvrait tout le cerveau et s'alignait le long de la commissure antéro-postérieure.

Les données d'IRM de diffusion ont été acquises avec une séquence d'imagerie de diffusion à haute résolution angulaire (DTI-HARDI) : 60 directions, b = 1500 s / mm², TR = 14434 ms, TE = 82,6 ms, FOV = 256 * 256, matrice d'image = 128 * 128, taille de pixel = 2 * 2 mm², épaisseur de coupe = 2 mm, 64 coupes axiales sans espace intersection.

Ce protocole d'IRM a été conçu par le Pr D. Ducreux pour étudier l'origine des plaintes cognitives des victimes de traumatismes crâniens légers par connectivité fonctionnelle, structurelle et pseudo-effective, à l'aide de son logiciel BrainAnalyst©.

1.3.5. IRM-f et analyse de la connectivité

1.3.5.1. BrainAnalyst©

Chaque processus décrit ci-dessous est effectué sur chaque sujet indépendamment les uns des autres. L'ensemble du processus forme une méthode d'analyse de l'activité cérébrale d'un sujet protégé par le brevet WO2016059055 (Ducreux 2016).

Avant le traitement, les images T1, DTI et RS f-MRI sont prétraitées. Le prétraitement est composé d'une extraction cérébrale, d'un enregistrement et d'une normalisation des images du sujet T1 sur un modèle T1 MNI, puis d'un enregistrement et de la normalisation des images DTI et RS extraites du cerveau sur des images de sujets T1 coregistrées. L'enregistrement de l'image est effectué avec la toolbox elastix (Klein et al. 2010).

L'analyse d'image DTI consiste en une analyse voxel par voxel du tenseur de diffusion avec les métriques log-euclidiennes pour extraire les valeurs propres, puis calculer les paramètres de diffusion tels que la moyenne du coefficient de diffusion apparent (ADC) et la fraction d'anisotropie (FA) (Arsigny et al. 2005; Pierre Fillard et al. 2005; Ducreux et al. 2007; P. Fillard et al. 2007).

Une fois les métriques de diffusion calculées, une tractographie cérébrale entière (tractographie) est construite à partir de graines avec un algorithme mi-probabiliste et mi-déterministe basé sur un modèle mixte d'advection-diffusion (Weinstein, Kindlmann, et Lundberg 1999). Ensuite, le tractogramme est coregistré sur un atlas des fibres de matière blanche et 58 faisceaux de fibres sont extraits du tractogramme. Enfin, le connectome structurel est calculé sur la base d'un modèle de théorie des graphes.

L'analyse des images fonctionnelles à l'état de repos relève de l'analyse IRM-f « classique » est basée sur le modèle linéaire global. L'analyse est précédée par une coregistration des images sur un atlas de matière grise et d'une **interpolation temporelle d'un facteur 10**.

Le connectome fonctionnel est ensuite calculé à partir d'une analyse de corrélation des voxels activés à travers le temps et l'espace.

La connectivité spatio-temporelle, que nous appelons ici connectivité pseudo-effective, est le résultat de la fusion de données de connectivité fonctionnelle et structurelle. Les zones cérébrales synchronisées dans le temps et dans l'espace sont confrontées à un connectome structurel. Si des zones synchronisées sont connectées par fibre, et ce quel que soit le schéma, elles seront considérées comme faisant partie du même réseau. Une fois la connectivité pseudo-effective réalisée, chaque réseau sera comparé à la base de données de 408 réseaux cérébraux (appelés fonctions cérébrales) avec un algorithme de logique floue afin d'identifier à quelle fonction cérébrale correspond chaque réseau identifié lors de l'étape de connectivité effective. Enfin, la valeur de corrélation de chaque réseau est normalisée entre sa valeur la plus basse et sa valeur la plus élevée. L'activité normalisée est appelée occurrences temporelles et utilise une échelle de temps TR.

En sortie d'analyse, nous obtenons un fichier contenant la valeur d'occurrence à chaque TR pour chacune des 408 fonctions cérébrales. Ces données sont ensuite exportées vers MATLAB afin de calculer les variables neuro-fonctionnelles décrites plus loin (cf. Partie V.1.3.6.1).

1.3.5.2. CONN

1.3.5.2.1. Prétraitement et analyse ROI-to-ROI

En complément des analyses effectuées avec BrainAnalyst, nous avons souhaité réaliser des analyses conventionnelles de connectivité fonctionnelle à l'aide de la toolbox Conn (v.20b).

Suivant les recommandations, nous avons importé les données anatomiques (séquence Bravo T1) et fonctionnelles (séquence BOLD) des sujets et procédés à un prétraitement des images suivant le pipeline proposé par défaut (voir Figure 32), sans en modifier les paramètres.

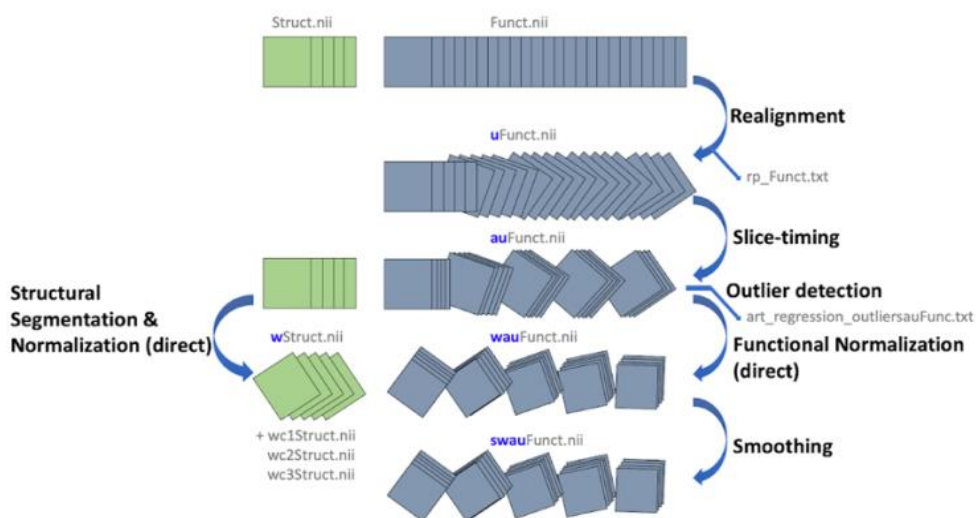


Figure 32: Schéma du pipeline de prétraitement des données anatomo-fonctionnelles avec Conn, (Nieto-Castanon 2020)

Le prétraitement a été suivi d'une tâche de « denoising », consistant à reconstruire le signal des voxels et en extraire le signal BOLD par suppression du signal parasite causé par différents facteurs comme les micro-mouvements de la tête (estimés lors du prétraitement), du signal de la substance blanche, du liquide cébrospinal, etc. ; par défaut cette étape est constituée d'une régression linéaire et d'un filtrage des fréquences externes à la bande [0.008-0.09 Hz].

En l'absence d'hypothèses sur la connectivité entre des régions anatomo-fonctionnelles spécifiques à l'exception des réseaux dits de repos (RSN- Resting state networks) tel que le réseau du mode par défaut, nous nous sommes orientés sur une analyse ROI-to-ROI multivariée en utilisant l'atlas proposé par Conn. Cet atlas a l'avantage d'être pleinement adapté au logiciel, optimisant ainsi le processus de segmentation des 132 ROI. D'autres atlas, tels que l'AAL3, proposent une plus grande ségrégation anatomo-fonctionnelle ; cependant en l'absence de connaissances solides en neuroanatomie, une incertitude peut subsister sur la précision de la segmentation des images et ainsi sur le signal fonctionnel de chaque ROI.

1.3.5.2.2. Central Autonomic Network

Après revue de la littérature afin d'identifier les principales régions cérébrales constituant le CAN et méthodes d'analyses de ce dernier, nous avons opté pour l'approche décrite par (Monroe et al. 2020)

Pour chaque région définissant le CAN (Tableau 5, Figure 33), un ROI sphérique de 5mm de diamètre a été créé à partir d'un template MNI à l'aide de la toolbox Marsbar (Brett et al. 2002).

Tableau 5: Coordonnées dans l'espace MNI de l'ensemble des régions définissant le CAN, d'après (Monroe et al. 2020).

MNI coordinates (en mm)	MNI coordinates (en mm)			Code couleur (Figure 33)
	X	Y	Z	
Right ventral anterior insula	38.4	10.8	-9.5	1
Left ventral anterior insula	-36.5	11	-12.9	
Right medial prefrontal cortex	4.7	55.5	-17.3	2
Left medial prefrontal cortex	-3.9	55.5	-17.7	
Right medial orbitofrontal cortex	21.1	22.4	-20	3
Left medial orbitofrontal cortex	-23	22.4	-20.3	
Right amygdala	24.4	-3.9	-18.9	4
Left amygdala	-23	-2.8	-17.3	
Right periaqueductal grey	4.2	-32.5	-10.2	5
Left periaqueductal grey	-2	-29.9	-7.9	
Right hypothalamus	8.1	-1.5	-12.5	6
Left hypothalamus	-5.2	-1.6	-12.9	
Right subgenual anterior cingulate cortex	2	23.7	-6.5	7
Left subgenual anterior cingulate cortex	-3.9	23.7	-6.1	

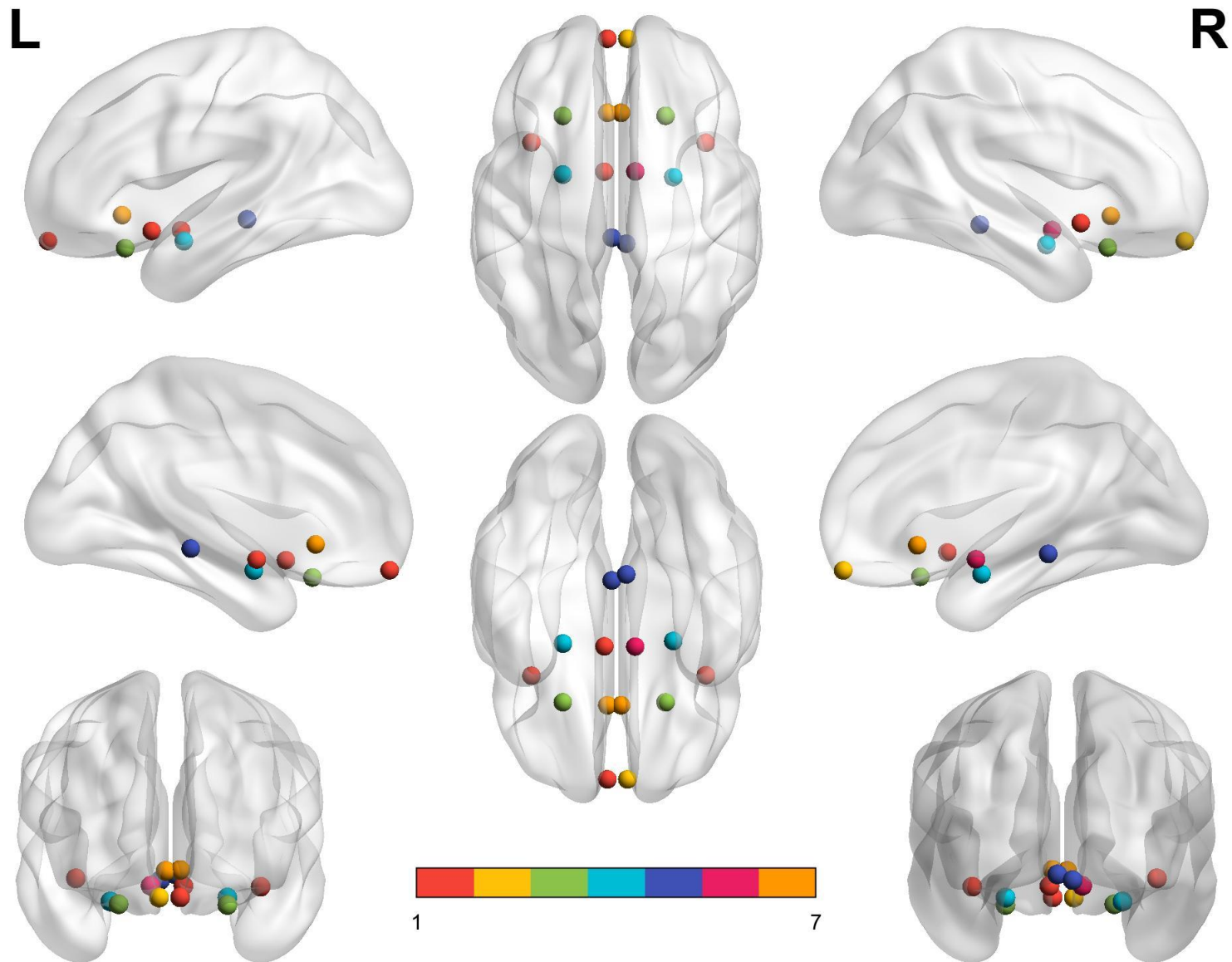


Figure 33: Représentation des régions composant le Central Autonomic Network d'après (Monroe et al. 2020). L'échelle couleur reprend l'ordre des régions listées dans le Tableau 5, sans distinction de latéralité. Image réalisée à l'aide de BrainNet Viewer (Xia, Wang, et He 2013).

Les ROIs créés ont ensuite été regroupées en un fichier Nifti et importées dans Conn avant d’être finalement analysées selon la procédure de connectivité inter-ROI décrite précédemment.

1.3.5.2.3. Analyse de 2nd niveau

Les analyses de 2^{ème} niveau effectuées sous Conn reposent l’utilisation d’un modèle linéaire généralisé associant des variables « sujets » et des variables « conditions ».

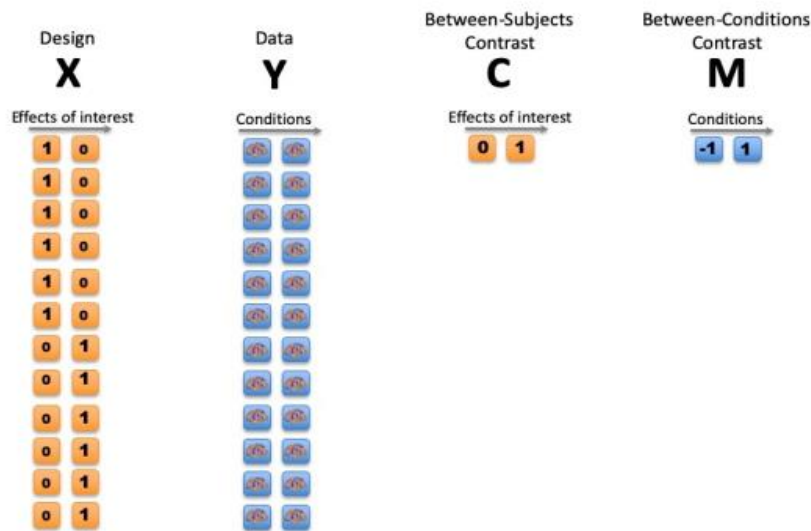


Figure 34: schéma du GLM utilisé pour les analyses de 2^{ème} niveau en IRM fonctionnelle (Nieto-Castanon 2020)

Dans le cadre de notre étude, les sujets ont été codés [0,1] afin de désigner leur appartenance à chaque groupe, et ainsi obtenir les 2 covariables de groupes, mindful et non-mindful. Cherchant à comparer nos 2 groupes de sujets, nous avons défini le contraste inter-sujets, $C = [1,-1]$ soit groupe mindful (H-DM) > groupe non mindful (B-DM). Aucun contraste inter-condition n’a été spécifié puisqu’il s’agit d’un protocole de repos ; de plus compte tenu de notre résolution temporelle, nous avons opté pour une approche statique et non dynamique. Le test statistique utilisé par Conn est un test de student à deux échantillons.

1.3.6. Variables issues de l’analyse des réseaux

1.3.6.1. BrainAnalyst

Bien que les images de diffusion fassent l’objet d’une analyse de connectivité structurelle, ses résultats en tant que tels ne sont utilisés qu’en tant que composante de l’analyse de la connectivité pseudo-effective. Ainsi les données de connectivité structurelle (nombre de fibres, FA, ADC, etc.) ne feront l’objet d’aucune analyse statistique dans le cadre de cette recherche.

L'occurrence temporelle issue du pipeline d'analyse reflète la potentialité de fonctionnement d'un réseau au moment présent. Cette potentialité peut être étudiée à travers trois critères : l'efficacité potentielle, l'asynchronie et la fatigabilité.

Efficacité potentielle est calculée en faisant la moyenne des valeurs d'occurrence temporelle dans le temps, reflétera la capacité du patient à améliorer le fonctionnement du réseau. Plus basse est la valeur moyenne, plus le réseau peut être amélioré.

Asynchronie est déterminé par le nombre de pics (maximum local) sous l'occurrence médiane au cours du temps. Le seuil relatif a été défini à 5 pics pour 42 TR par D. Ducreux. Ainsi, si un sujet a 5 pics ou plus pour une fonction cérébrale donnée, cette fonction sera considérée comme asynchrone. L'asynchronie peut être associée à un problème de gestion du flux d'information. Une analogie représentative est celle du trafic routier, l'observation de celui-ci sur une période donnée montre l'alternance plus ou moins importante de congestion et de circulation fluide. À ce jour, cette variable reste un postulat basé sur l'observation des séries temporelles des réseaux cérébraux en lien avec les plaintes cognitives des patients.

Fatigabilité est défini par m , la valeur du coefficient de régression linéaire. Le recueil des témoignages des patients avec un traumatisme crânien léger a montré que la réalisation de tâches plus ou moins usuelles au quotidien induisait une fatigue inexistante ou du moins beaucoup plus faible avant l'accident. Les analyses des images fonctionnelles effectuées par D. Ducreux ont montré des fluctuations erratiques de l'activité cérébrale associées à un double problème structurel : délétion de fibres et altération des fibres restantes dans différents paquets. Cette altération anatomo-fonctionnelle va donc entraîner une dégradation du fonctionnement des réseaux cérébraux. Cette altération, associée au fait que le patient va mobiliser plus de ressources pour essayer de maintenir un fonctionnement cognitif efficace comparable à ce dont il avait l'habitude avant l'accident, va amener le patient à un état d'épuisement. Cette fatigabilité se traduit mathématiquement par un coefficient de régression linéaire négatif de la série d'occurrences temporelles. Pour un réseau donné, si m est inférieur à -5% la fonction testée pour un sujet sera considérée comme fatigante.

Jusqu'à présent les 2 paramètres binaires, Asynchronie et Fatigabilité, ont uniquement fait l'objet d'une interprétation qualitative par D. Ducreux dans le cadre de ses consultations sur le traumatisme crânien léger. Ainsi, cette thèse et l'article en préparation associé à cette étude seront les premières publications adoptant une approche à la fois qualitative, quantitative et comparative.

C'est pourquoi, pour chaque réseau étudié, notre analyse statistique intégrera le nombre et la valeur moyenne des pics sous le score médian d'occurrence temporelle ainsi que la valeur de la pente de régression linéaire ; en plus de la classification asynchrone et fatigante.

1.3.6.2. Conn

Étant donné que les résultats de l'analyse de 1^{er} niveau sont disponibles sous la forme de matrices de Z-score (transformée de Fisher du score de corrélation) et que les ROIs constituant l'atlas utilisé ont fait l'objet d'un clustering, nous avons reconstitué les 22 réseaux listés dans la documentation de Conn, voir Annexe 2.

Ainsi pour chaque réseau, nous avons créés une matrice de corrélation à partir des Z-scores des ROIs les constituants et ainsi calculé la force de chaque réseau. Le calcul de la force a été effectué à l'aide de la Brain Connectivity Toolbox (Rubinov et Sporns 2010).

1.3.7. Analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée avec IBM SPSS Statistics 25. Compte tenu de la petite taille de notre échantillon, nous avons utilisé un bootstrap de 3000 échantillons pour tous nos tests statistiques.

Selon le score FMI médian, les sujets ont été séparés en 2 groupes : le score FMI sous la médiane est associé à une faible disposition à la pleine conscience (B-DM)), le score FMI supérieur ou égal à la médiane est associé à une disposition à la pleine conscience élevée (H-DM).

L'hypothèse principale, visant à évaluer l'existence d'une différence dans les moyens d'activations des fonctions cérébrales sélectionnées entre les deux groupes avec un score de « plénitude d'esprit » au FMI différent sera testée par des comparaisons de moyennes des scores entre les deux groupes pour chaque fonction retenue (comparaison de type paramétrique ; test t).

De plus, nous réaliserons une comparaison des autres variables de connectivité entre les deux groupes ainsi qu'une analyse de corrélation entre les scores psychométriques et les moyens d'activation des fonctions cérébrales associées.

Les corrélations suivantes ont été évaluées :

- Composantes du MAIA et l'efficacité potentielle des fonctions « Awareness », « Insight », « Breathing control », « Visceral sense » et « Self-insights ».
- Composantes du CERQ et l'efficacité potentielle de la fonction « Emotion regulation ».
- Score total du FMI avec l'efficacité potentielle de l'ensemble des fonctions d'intérêt.

Le degré attendu de signification statistique est $p < 0,05$. Une valeur $p < 0,1$ sera considérée comme représentant une tendance statistique.

2. Résultats

2.1. Caractéristiques socio-démographiques	145
2.2. Caractérisation psychologique	145
2.3. Variables de connectivité	149
2.3.1. Modèle testé.....	149
2.3.2. Fatigabilité	150
2.3.3. Asynchronie	152
2.3.4. Efficacité potentielle	152
2.3.5. Connectivité fonctionnelle et force des réseaux.....	153

2.1. Caractéristiques socio-démographiques

Les données de 4 sujets ont été exclues de l'analyse de groupe : un sujet a eu un traitement pour pathologie bipolaire, deux sujets ont eu des anomalies cérébrales détectées sur des images anatomiques (ils ont été mis en contact avec un médecin pour effectuer des examens complémentaires), le quatrième avait des données incomplètes (données ECG manquantes).

Tableau 6: description de la population de l'étude et de sa répartition en fonction de la disposition mindful

Groupes cluster		Sexe		Total	Âge
		Homme	Femme		
Haute DM		7	7	14	32
Basse DM		5	9	14	26
Combinés		12	16	28	29

Finalement, les données de 28 sujets sains, 16 femmes (29 ± 12 ans) et 12 hommes (28 ± 9 ans) ont été analysées (Tableau 6). Il n'y a pas de différence significative d'âge et de sexe entre les deux groupes (respectivement $p = 0,156$ et $p = 0,464$).

2.2. Caractérisation psychologique

L'analyse confirme que les deux groupes sont bien différents en termes de DM. Elle montre des différences significatives dans les sous-scores du FMI entre les deux groupes ($p < 0,01$). Les scores sont plus élevés pour une DM élevée par rapport à une DM faible.

Une DM élevée présentait une tendance à une résilience plus élevée (DRS) en termes de sous-facteur de motivation par rapport à une DM faible ($p = ,063$).

Une DM élevée présentait une régulation cognitive (CERQ) plus élevée en termes de réévaluation positive et de mise en perspective (respectivement $p = ,03$ et $p = ,049$), et une tendance à un sous-score d'acceptance plus élevé ($p = ,059$) par rapport à une faible DM.

Une DM élevée présentait une intéroception plus élevée (MAIA) en termes de sous-scores d'autorégulation par rapport à une MD faible ($p = ,016$). Les sous-scores de régulation de l'attention et d'écoute corporelle avaient tendance à être différents entre les groupes (respectivement $p = ,051$ et $,088$) avec une tendance à des sous-scores élevés pour une haute DM par rapport à une faible DM. Il n'y a pas de différence entre les deux groupes pour l'AD-ACL. Ces résultats sont résumés dans le Tableau 7.

Tableau 7: Scores moyens de psychométrie et résultat de la comparaison des groupes par t-test inter-groupe

		M (ET) faible DM	M (ET) haute DM	F	Sig.
Inhibition comportementale					
Mindfulness (FMI)	Disposition mindful**	35,29 (2,64)	43,50 (2,15)	13,928	,001
	Présence**	15,86 (2,11)	18,79 (5,04)	46,106	,000
	Acceptation**	19,43 (1,99)	24,71 (2,13)	81,675	,000
DRS	Engagement	6,71 (3,02)	8,64 (2,17)	3,759	,063
	Contrôle	11,14 (2,44)	12,21 (2,12)	1,535	,226
	Challenge	12,36 (2,02)	12,57 (2,03)	,078	,782
MAIA	Remarquer	3,57 (0,69)	3,48 (0,55)	,143	,708
	Pas de distraction	2,81 (0,72)	2,81 (0,62)	,000	1,000
	Pas de peur	3,07 (0,89)	3,48 (0,90)	1,544	,225
	Régulation de l'attention*	3,05 (0,50)	3,47 (0,55)	4,195	,051
	Conscience émotionnelle	3,56 (0,63)	3,51 (0,45)	,043	,837
	Autorégulation*	2,75 (0,73)	3,46 (0,74)	6,582	,016
	Écoute corporelle	2,88 (0,69)	3,36 (0,73)	3,144	,088
	Confiant	3,93 (0,63)	4,31 (0,73)	2,175	,152
	Total*	26,62 (2,33)	27,88 (2,76)	5,492	,027
CERQ	Blâme de soi	9,07 (3,95)	10,50 (3,69)	,976	,332
	Acceptation	13,29 (2,02)	15,36 (3,36)	3,903	,059
	Rumination ou concentration sur la pensée	12,50 (3,99)	12,36 (2,82)	,012	,914
	Recentrage positif	12,21 (2,94)	12,14 (3,16)	,004	,951
	Se recentrer sur la planification	15,29 (3,05)	16,71 (2,58)	1,788	,193
	Réévaluation positive*	13,36 (2,40)	16,21 (2,12)	11,123	,003
	Mettre en perspective*	14,50 (2,68)	16,36 (2,02)	4,278	,049
	Catastrophisant	6,29 (2,30)	6,36 (1,39)	,010	,922
	Blâmer des autres	7,14 (3,23)	8,07 (3,12)	,597	,447
État psychologique					
AD-ACL	Activation	9,79 (1,72)	9,50 (1,70)	,196	,662
	Désactivation	4,43 (2,10)	5,00 (2,35)	,459	,504
	Tension	9,43 (1,74)	9,29 (2,37)	,033	,857
	Relaxation	6,57 (1,22)	6,36 (1,74)	,143	,709

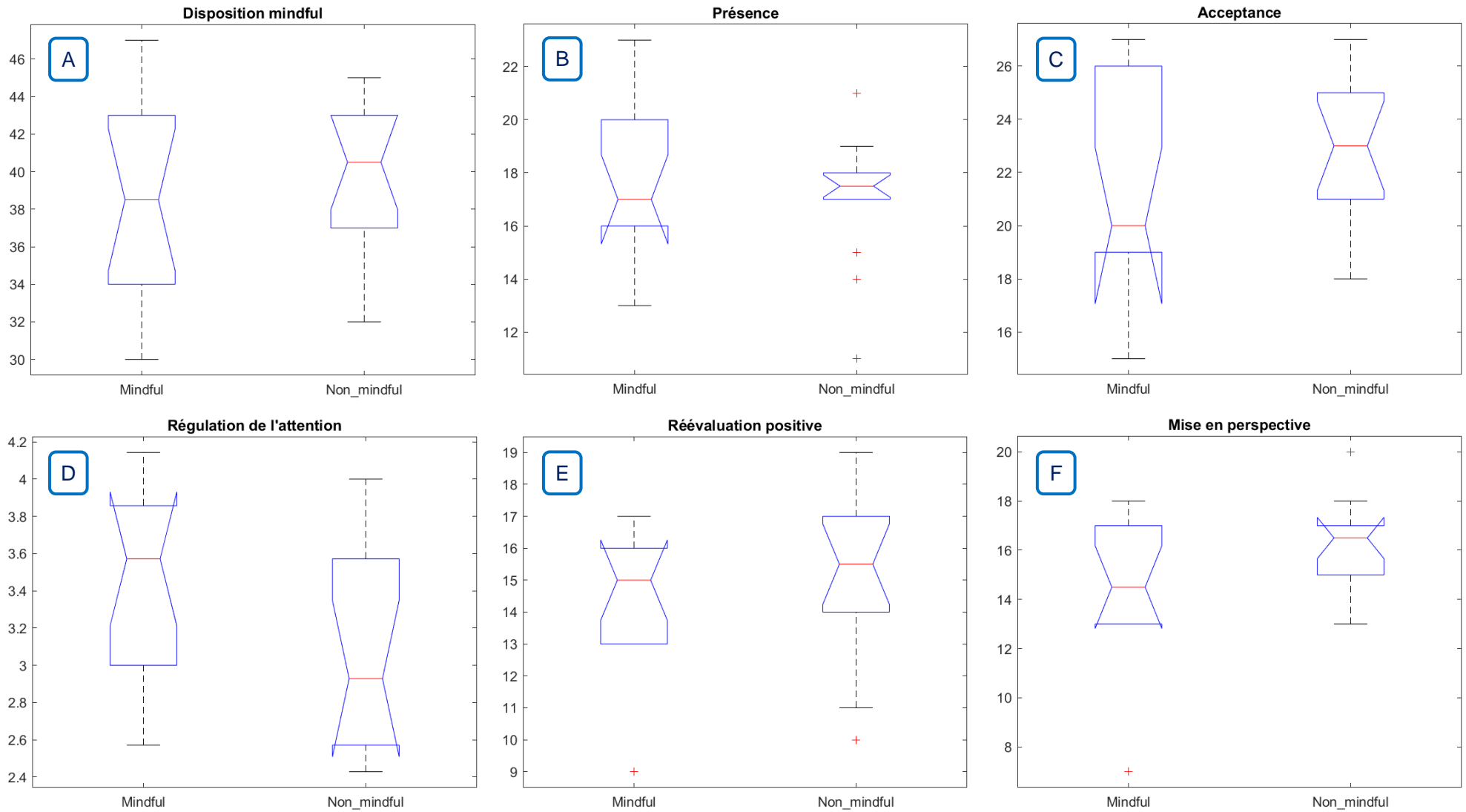


Figure 35: Notched Boxplots des caractéristiques psychologiques, statistiquement différentes entre les groupes expérimentaux : (A-C) FMI ; (C) MAIA ; (D-F) CERQ

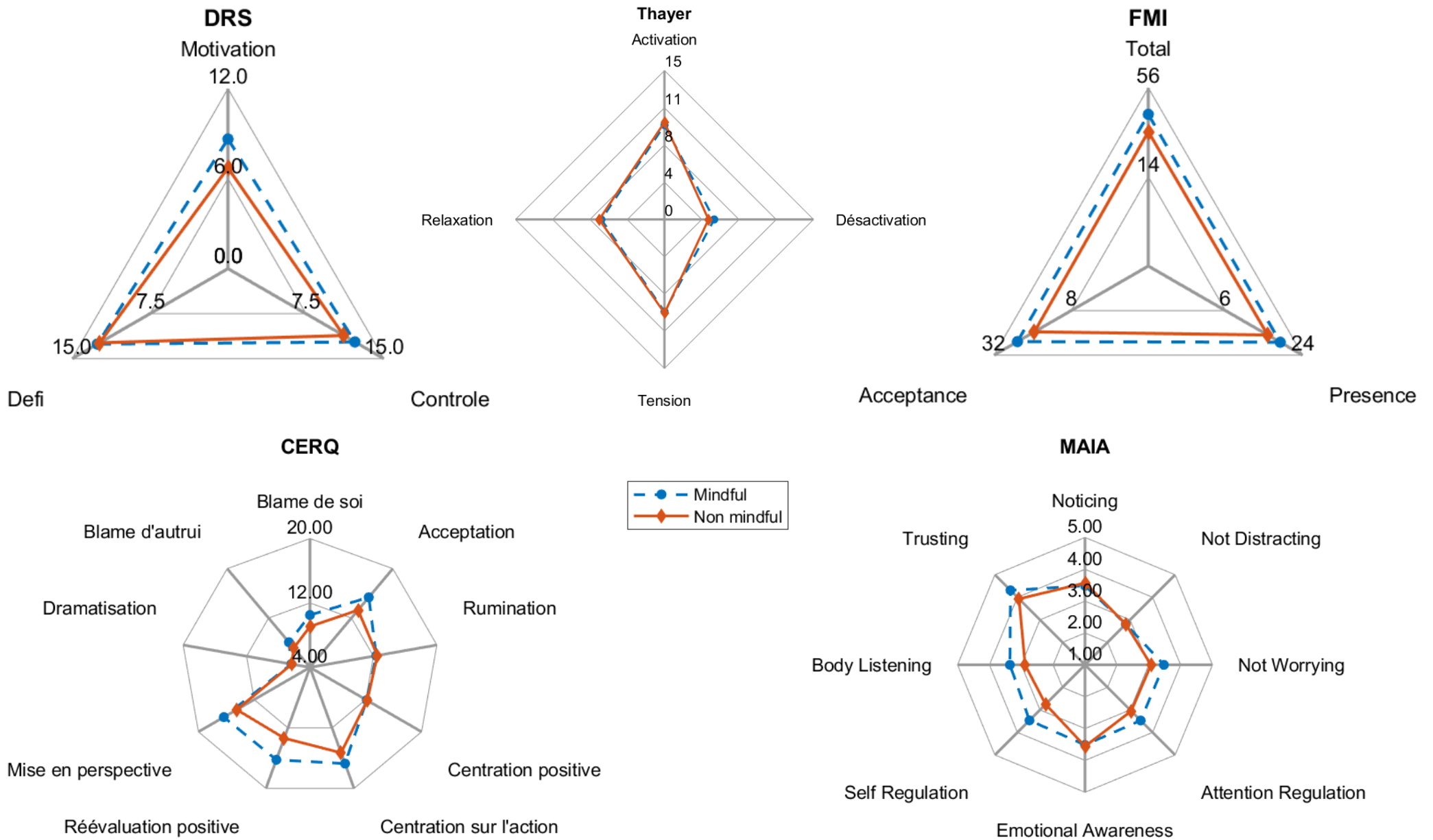


Figure 36: Caractéristiques psychométriques moyennes des groupes à haute et basse disposition mindful.

2.3. Variables de connectivité

2.3.1. Modèle testé

La Figure 37 présente les relations entre le modèle cognitif que nous avons choisi d'étudier et proposé à partir de la littérature existante (Dorjee 2016; Hölzel et al. 2011) et les connectomes d'intérêts que nous avons sélectionnés (fonctions cérébrales) à partir des connectomes pris en compte dans le logiciel BrainAnalyst.

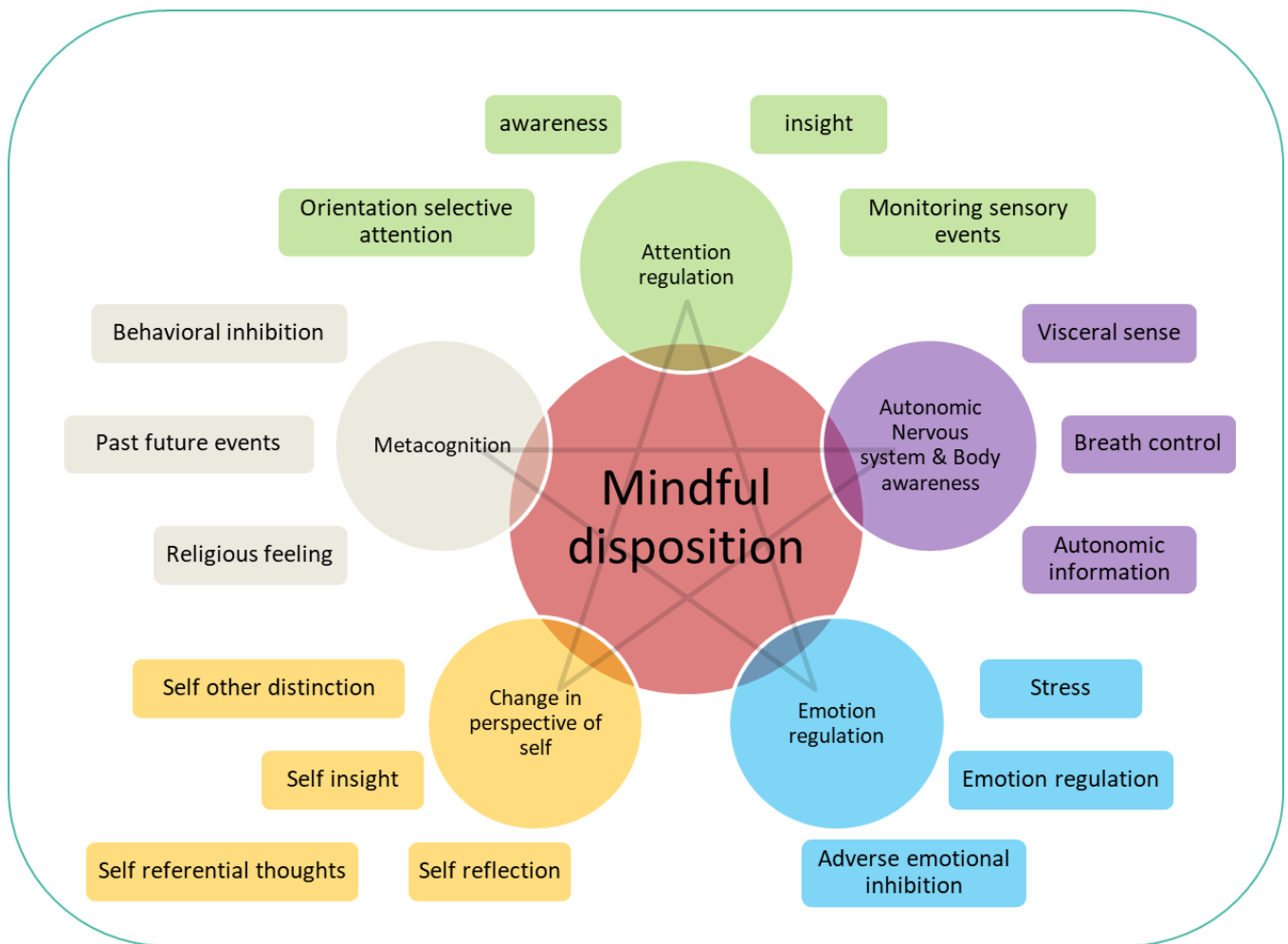


Figure 37: schéma résumant les relations testées entre les connectomes d'intérêts et le modèle cognitif théorique de la disposition de pleine conscience.

2.3.2. Fatigabilité

La fatigabilité a tendance à différer pour trois fonctions en termes de coefficient de régression linéaire et du nombre de sujets fatigables. Une DM élevée a tendance à présenter un coefficient plus élevé qu'une faible DM pour la fonction « past-future events » ($p = ,089$; moyenne \pm écart-type : $9,22 \pm 29,81$ vs $-9,44 \pm 26,00$) ainsi que pour les réseaux « insight » ($p = ,089$; moyenne \pm écart-type : $9,22 \pm 29,81$ vs $-9,44 \pm 26,00$) et « stress » ($p = ,089$; moyenne \pm écart-type : $9,22 \pm 29,81$ vs $-9,44 \pm 26,00$) (

Tableau 8).

Tableau 8: coefficient de régression linéaire moyen des différentes fonctions cérébrales, résultats du t-test inter-groupe

	M (ET) faible DM	M (ET) haute DM	F	Sig.
Behavioural inhibition	10,58 (32,62)	2,25 (9,44)	,843	,367
Religious Feeling	5,37 (13,43)	2,14 (2,62)	,781	,385
Past future events	-9,44 (26,00)	9,22 (29,81)	3,115	,089
Awareness	,02 (5,04)	-41,85 (102,90)	2,312	,140
Insight	-9,44 (26,00)	9,22 (29,81)	3,115	,089
Monitoring sensory events	2,90 (14,60)	3,28 (15,31)	,004	,948
Orientation selective attention	-2,37 (4,10)	2,14 (15,30)	1,136	,296
Emotion regulation	-,42 (7,11)	-1,40 (20,88)	,028	,869
Stress	-9,44 (26,00)	9,22 (29,81)	3,115	,089
Adverse emotional inhibition	8,32 (21,74)	1,97 (14,91)	,813	,375
Breathing control	1,89 (12,42)	5,64 (8,82)	,850	,365
Autonomic information	-,36 (2,42)	-,34 (2,45)	,000	,983
Visceral sense	-,36 (2,42)	-,34 (2,45)	,000	,983
Self insight	4,06 (7,40)	2,93 (4,38)	,241	,627
Self reflection	,02 (5,04)	-41,85 (102,90)	2,312	,140
Self referential thoughts	-,76 (6,79)	2,14 (8,42)	1,004	,326
Self other distinction	-,34 (13,15)	,80 (9,73)	,068	,797

Pour ces trois réseaux, les résultats ont montré que le nombre de sujets fatigables était légèrement plus faible pour la DM élevée que pour la DM faible (test χ^2 , $p = ,094$; Tableau 9). Pour ces réseaux, la relation entre la fatigabilité et la pleine conscience est associée à un V de Cramer égal à 0,316, signant une indépendance relative entre les deux variables étudiées.

Tableau 9: classification des sujets en fonction de leur fatigabilité, comparaison des groupes par test du χ^2

	Fatigability	faible DM	haute DM	Pearson X ²	Sig.
Behavioural inhibition	No	12	11	,243	,622
	Yes	2	3		
Religious Feeling	No	14	14		
Past future events	No	8	12	2,800	,094
	Yes	6	2		
Awareness	No	12	9	1,714	,190
	Yes	2	5		
Insight	No	8	12	2,800	,094
	Yes	6	2		
Monitoring sensory events	No	11	12	,243	,622
	Yes	3	2		
Orientation selective attention	No	10	12	,848	,357
	Yes	4	2		
Emotion regulation	No	12	13	,373	,541
	Yes	2	1		
Stress	No	8	12	2,800	,094
	Yes	6	2		
Adverse emotional inhibition	No	12	11	,243	,622
	Yes	2	3		
Breathing control	No	10	13	2,191	,139
	Yes	4	1		
Autonomic information	No	14	14		
Visceral sense	No	14	14		
Self insight	No	13	14	1,037	,309
	Yes	1	0		
Self reflection	No	12	9	1,714	,190
	Yes	2	5		
Self referential thoughts	No	11	12	,243	,622
	Yes	3	2		
Self other distinction	No	10	10	,000	1,000
	Yes	4	4		

2.3.3. Asynchronie

Aucun sujet n'a présenté 5 pics d'asynchronie ou plus et ce pour toutes les fonctions cérébrales étudiées. Par conséquent, aucun réseau n'a été classé comme asynchrone.

Le nombre de pics (Tableau 10) diffère significativement entre les groupes uniquement pour la fonction de régulation des émotions ($p = ,014$) avec moins de nombres de pics pour une DM élevée que pour une DM basse (moyenne \pm ET : $0,93 \pm 0,73$ vs $1,79 \pm 0,975$, respectivement).

Tableau 10: nombre moyen de pics d'asynchronie des fonctions cérébrales, résultats du t-test inter-groupe

	M (ET) faible DM	M (ET) haute DM	F	Sig.
Behavioural inhibition	1,79 (1,25)	1,36 (,74)	1,212	,281
Religious Feeling	,93 (,73)	1,21 (,89)	,860	,362
Past future events	1,43 (,85)	1,07 (1,07)	,953	,338
Awareness	,14 (,53)	,21 (,43)	,153	,699
Insight	1,43 (,85)	1,07 (1,07)	,953	,338
Monitoring sensory events	1,07 (1,00)	1,79 (1,31)	2,632	,117
Orientation selective attention	1,57 (1,09)	1,43 (1,02)	,129	,723
Emotion regulation	1,79 (,97)	,93 (,73)	6,933	,014
Stress	1,43 (,85)	1,07 (1,07)	,953	,338
Adverse emotional inhibition	1,50 (1,02)	1,00 (1,04)	1,655	,210
Breathing control	1,36 (1,01)	1,21 (1,25)	,111	,742
Autonomic information	1,57 (,94)	1,21 (1,25)	,730	,401
Visceral sense	1,57 (,94)	1,21 (1,25)	,730	,401
Self insight	1,21 (,80)	1,79 (1,05)	2,616	,118
Self reflection	,14 (,53)	,21 (,43)	,153	,699
Self referential thoughts	1,29 (1,14)	1,43 (1,02)	,123	,729
Self other distinction	1,43 (1,16)	1,36 (1,01)	,030	,863

2.3.4. Efficacité potentielle

Aucune corrélation significative n'a été trouvée entre les composantes psychologiques et l'efficacité potentielle des différentes fonctions.

Aucune différence n'a été trouvée entre les groupes pour l'efficacité potentielle, quels que soient les connectomes évalués.

2.3.5. Connectivité fonctionnelle et force des réseaux

En complément des analyses menées pour valider notre modèle psycho-cognitif de la DM, nous avons souhaité caractériser cette disposition sur le plan neuro-fonctionnel par le biais d'une analyse de connectivité fonctionnelle « seed-based ». Les résultats de l'analyse de connectivité ont été abordés sous deux angles distincts : (i) comparaison de la connectivité entre l'ensemble des paires de ROIs possibles ; et (ii) comparaison de la force des réseaux composés par les différentes ROIs analysées.

L'analyse de 2nd niveau au sein de Conn met en évidence des différences entre les groupes, cependant après application d'une correction de type FDR (false discovery rate), obligatoire compte tenu des multiples comparaisons, ces différences ne persistent pas. Il n'y a donc pas de différences significatives entre nos deux groupes en termes de corrélations inter-ROIs, y compris pour les ROI proposés du CAN.

Le score de connectivité des 23 réseaux (Tableau 11) a été comparé entre les deux groupes à l'aide d'une oneway-anova associée à un bootstrap de 3000. Les résultats montrent une différence significative pour le réseau Cerebellar Crus (Cereb crus) et une tendance prononcée ($p=0,053$) pour le paracingulate Gyrus (PaCiG) (Figure 38).

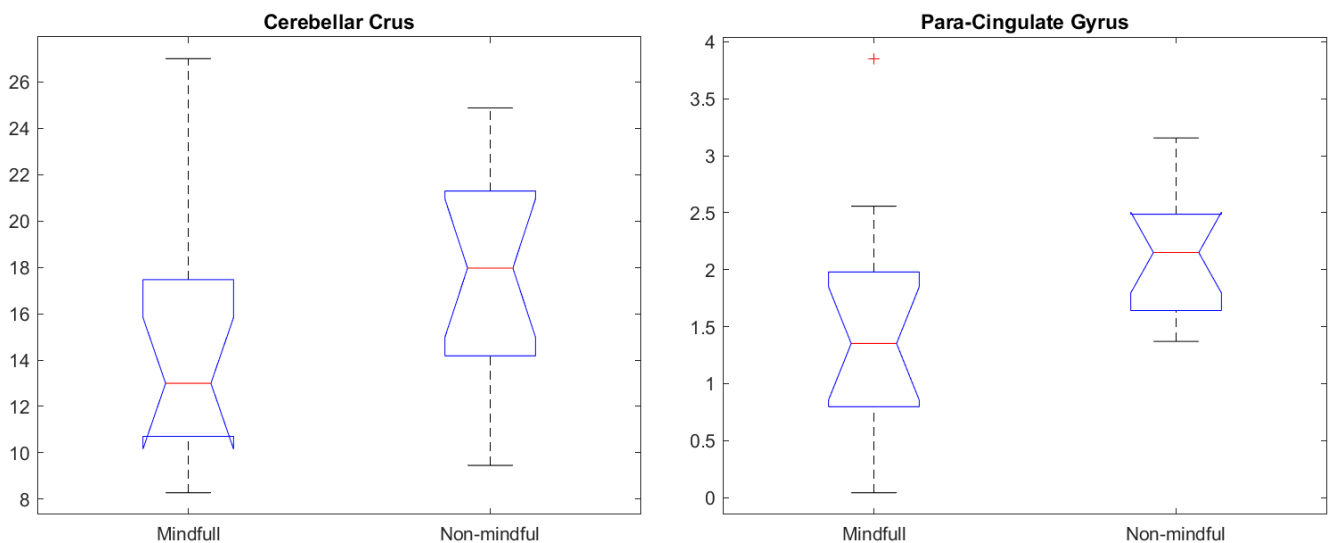


Figure 38: Notched Boxplots montrant la différence de force des réseaux « Cerebellar Crus » et « Para-Cingulate Gyrus » en fonction des groupes de mindfulness.

Tableau 11: Valeur moyenne de la force des réseaux, résultats du t-test inter-groupe

Force des réseaux	pDMN	Ant DMN	PaCiG*	Thalamus	FPN	Lang R	Limbic aPaHC	Cerebellum pPaHC	ITG	FPN Lang_L	Motor	Auditory
M (ET) faible MD	1,68 (,42)	6,28 (2,42)	2,14 (,56)	9,88 (2,94)	3,22 (1,47)	2,87 (1,30)	25,59 (8,04)	21,57 (8,60)	8,92 (3,93)	19,69 (7,00)	12,47 (3,01)	86,63 (16,53)
M (ET) haute DM	1,62 (,79)	5,68 (2,93)	1,51 (1,00)	10,58 (5,15)	2,47 (1,09)	2,65 (1,27)	27,23 (10,49)	20,72 (4,05)	7,59 (3,53)	17,99 (7,52)	11,61 (3,27)	94,40 (22,80)
F	0,049	0,347	4,125	0,194	2,339	0,213	0,215	0,112	0,899	0,381	0,525	1,064
Sig.	0,826	0,561	0,053	0,663	0,138	0,648	0,647	0,740	0,352	0,542	0,475	0,312
Force des réseaux	sLOC	Cereb Crus*	Lat DMN	STG	Ant SMG	Salience	Visual primary	Visual secondary	DAN	Cerebellum	CAN	
M (ET) faible MD	1,46 (,58)	18,02 (4,37)	6,61 (2,12)	13,66 (5,22)	1,73 (,68)	11,23 (3,60)	40,32 (16,59)	37,47 (10,51)	4,45 (1,89)	46,73 (12,53)	26,95 (6,45)	
M (ET) haute DM	1,57 (,68)	14,23 (4,95)	5,27 (2,52)	14,20 (6,94)	1,36 (0,70)	12,88 (4,98)	46,68 (11,98)	38,54 (13,03)	4,59 (2,10)	43,69 (15,48)	30,18 (7,80)	
F	0,223	4,604	2,303	0,053	2,045	1,005	1,351	0,058	0,036	0,326	1,426	
Sig.	0,640	0,041	0,141	0,820	0,165	0,325	0,256	0,812	0,851	0,573	0,243	

3. Discussion

Cette étude avait pour but premier d'évaluer comment, au repos, fonctionnent les connectomes qui correspondent aux fonctions cognitives proposées dans le fonctionnement de pleine conscience (DM). Nous souhaitions également étudier comment la DM se caractérisait au repos à l'échelle du SNC au regard des modèles cognitifs existants, et ce chez 28 sujets sains sans aucune expérience de méditation.

Une première étape a consisté à évaluer sur le plan psychologique nos deux groupes définis en fonction de la médiane au score de FMI. Conformément à la littérature, plusieurs différences (ou tendances à des différences) sont observées. Elles ciblent trois processus psychologiques impliqués dans la capacité d'adaptation. Premièrement, les sujets classés avec une H-DM présentent une meilleure régulation cognitive des émotions en termes de réévaluation positive, de mise en perspective et d'acceptation. Deuxièmement, les sujets HDM présentent une tendance à une motivation plus élevée. Enfin, les sujets H-DM présentent des compétences intéroceptives plus élevées.

L'intéroception serait l'une des fondations de la construction des émotions, de leur régulation et de la conscience de soi (Craig 2002). L'intéroception désigne à fois la perception des ressentis internes du corps en tant que tel (Craig 2002), et le processus par lequel l'information sensorielle interne est transmise et communiquée au cerveau et aux autres structures corporelles (Hindi 2012). Cette fonction est de plus en plus reconnue comme une composante essentielle de l'adaptation de l'homme à son environnement (Khalsa et al. 2018). Les différences intéroceptives entre les sujets H-DM et B-DM peuvent être intégrées dans les modèles de traitement de l'information intéroceptive. Un premier modèle décrit trois étapes consécutives (A. Schulz et Vögele 2015) : premièrement, la perception au niveau cérébral des signaux en provenance du corps via les viscères ; deuxièmement, l'orientation de l'attention vers ces signaux ; et troisièmement, l'évaluation cognitive et la prise en compte de ces signaux. En complément, à partir du processus de développement de l'échelle d'intéroception utilisée dans notre étude (Mehling et al. 2012), il a été distingué quatre niveaux dans la conscience du corps : un premier niveau perceptif et sensoriel implique la perception des sensations et la capacité à discerner les indices corporels témoignant de l'état physiologique et émotionnel du corps ; dans un second temps, l'attention est orientée vers les sensations corporelles et la réponse attentionnelle se double d'une évaluation émotionnelle ; au niveau suivant, l'attitude de conscience intéroceptive correspond aux croyances relatives aux sensations corporelles ; enfin, l'intégration corps-esprit correspondant à la conscience du corps se situe au dernier niveau. Ainsi les sujets de notre étude à H-DM se caractériseraient par des compétences intéroceptives plus élevées au niveau des étapes d'attention envers les stimuli internes et de conscience corporelle (Figure 39).

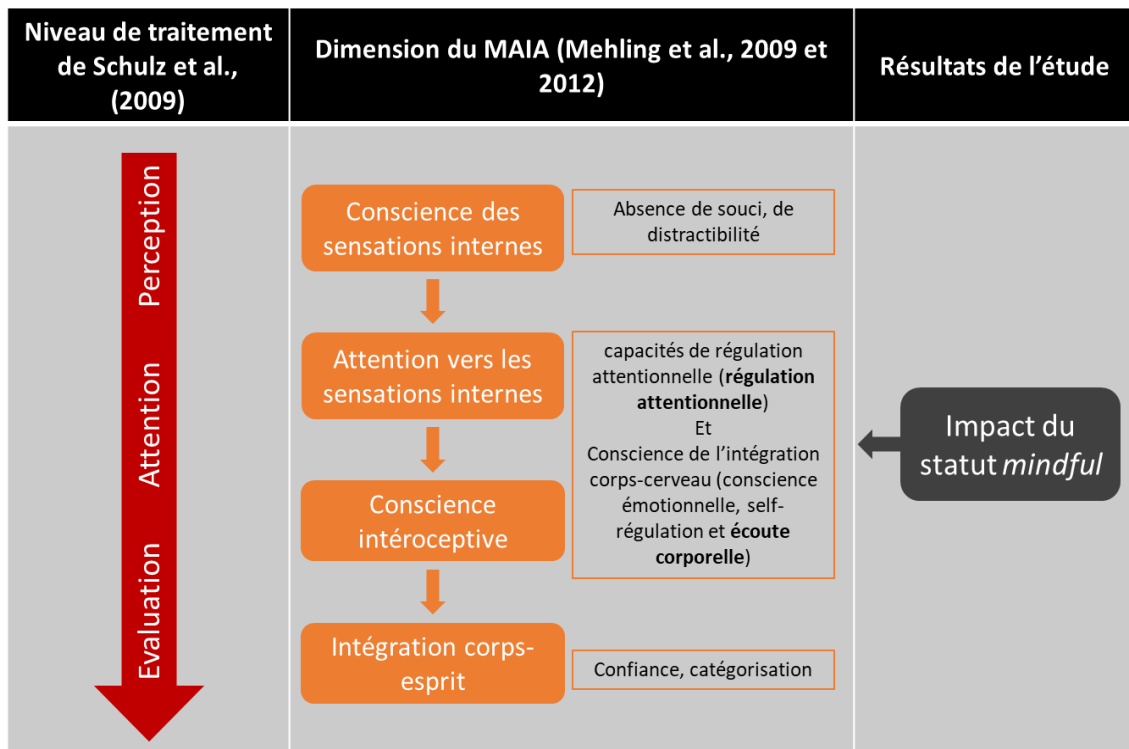


Figure 39: caractérisation psychologique des sujets à haute disposition *mindful*

L'étape suivante a consisté dans un premier temps à faire le lien entre notre modèle psychocognitif de la DM et l'utilisation au repos de 17 réseaux cérébraux fonctionnels, puis dans un second temps évaluer les différences de connectivités de 22 réseaux anatomiques. Nous nous sommes pour cela appuyés sur un protocole de neuro-imagerie par RMN et des techniques de connectivité cérébrale fonctionnelle et pseudo-effective.

Nos hypothèses de différences de connectomiques effectives entre les sujets H-DM et les sujets B-DM ne sont que très partiellement validées.

Les données de connectivité pseudo-effective (BrainAnalyst) montrent : (i) une absence totale de phénomène d'asynchronie fonctionnelle, cela démontre un fonctionnement cérébral au repos normal et l'absence d'anomalies dans le connectome structurel ; en effet l'analyse pseudo-effective de la connectivité cérébrale a été développée par le Dr D. Ducreux dans le but de mettre en évidence et d'évaluer neurologiquement les plaintes psycho-cognitives des personnes ayant été victimes d'un traumatisme crânien léger, traumatisme donnant lieu à des anomalies dans la microstructure de la substance blanche et par conséquent du connectome structurel. (ii) Bien qu'il n'y ait pas d'asynchronie, on observe cependant, un nombre de pics significativement plus faible chez les H-MD que chez les B-DM pour la fonction de régulation émotionnelle. Cela pourrait indiquer que le fonctionnement de ce réseau est plus harmonieux (meilleure gestion du flux d'informations) chez les sujets avec une H-DM. (iii) Aucune différence d'efficacité potentielle des fonctions cérébrales n'a été observée entre nos deux groupes. (iv) On observe que les personnes avec une H-DM ont tendance à être moins fatigables. La fatigabilité dénotant une mauvaise gestion des ressources nécessaires au fonctionnement du réseau, cela laisse supposer

un meilleur ajustement du fonctionnement des réseaux en fonction des besoins de la situation pour les fonctions « past-future events », « insight » et « stress ». Ces différences sont en cohérence avec les différences psychologiques retrouvées.

L'analyse de 2nd niveau réalisée sur les données de connectivité fonctionnelle (Conn) ne permet pas de mettre en évidence des différences de synchronisation d'activation inter-régions (ROI-to-ROI connectivity). Le regroupement des régions analysées en réseau et le calcul de leur force (synchronisation des ROIs d'un réseau) permettent cependant de montrer qu'au niveau du Crus et du gyrus paracingulaire, les sujets H-DM présentent une plus faible connectivité. Aucune différence n'est observée sur les analyses du CAN.

Au vu de nos résultats de psychométrie montrant que les sujets H-DM étaient caractérisés par de meilleures capacités à réguler leur attention et à faire le lien entre leurs sensations corporelles et leurs émotions, il convient de s'interroger sur le lien possible entre ces caractéristiques psychocognitives, et les différences de connectivité au niveau du Crus et du gyrus paracingulaire.

Les données de la littérature sur le cervelet ont récemment fait l'objet d'un important travail de synthèse par (Adamaszek et al. 2017). Selon les auteurs, il est clair que le rôle du cervelet est non seulement associé aux fonctions sensorimotrices, mais est également impliqué dans les processus cognitifs et très probablement émotionnels. Les données anatomo-fonctionnelles ont permis de subdiviser le cervelet en 2 composantes : une zone sensorimotrice, composée des lobules I à VI et VIII, est en relation avec le cortex sensorimoteur ; et une région supramodale cognitive, composée des lobules VI, VII (constitué entre autres des Crus I et II), VIII et IX, en relation avec les cortex associatifs, mais également connectés aux réseaux exécutifs et au réseau du mode par défaut (RMD). Concernant les Crus en particulier, ils semblent être engagés dans les aspects cognitifs du traitement des émotions (mémoire de travail, allocation de l'attention, évaluation des émotions, sélection de la réponse) ou dans l'apprentissage associatif.

Un nombre très restreint d'études du gyrus paracingulaire chez le sujet sain ont été réalisées. Cependant, il semble étroitement lié à la « théorie de l'esprit » (Gallagher et Frith 2003), laquelle renvoie à l'aptitude cognitive permettant à un individu d'attribuer des états mentaux inobservables à autrui, aptitude faisant défaut chez les sujets autistes et schizophrènes.

Une explication possible du lien entre la DM et la connectivité cérébrale est celle de (Borsboom 2017), qui aborde les psychopathologies à travers le prisme de la théorie des graphes. Les psychopathologies sont alors des graphes dont les nœuds sont les symptômes et les liens, les relations causales entre les symptômes (Figure 40).

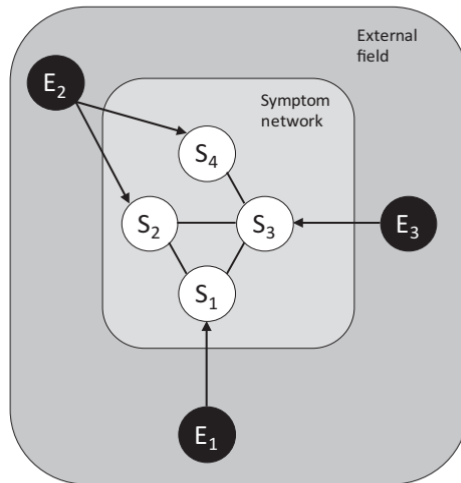


Figure 40: schéma présentant une psychopathologie sous la forme d'un réseau composé de 4 symptômes (S) pouvant être activés par 3 évènements externes (E), source (Borsboom 2017).

Bien que l'on puisse facilement penser que dans le cadre de la connectivité cérébrale fonctionnelle, une forte connectivité est associée à une forte synchronisation des régions et donc, un effet positif ; Borsboom propose une interprétation opposée lorsque l'on se place dans le cas d'un réseau de symptômes. Du fait de l'hyper-connectivité du réseau psychopathologique, nous pourrions aboutir à un fonctionnement « perpétuel » de ce dernier à la suite de son activation par un ou plusieurs évènements externes (l'externalité est associée au réseau et non à une délimitation physique) ; en effet, l'hyper-connectivité va non seulement faciliter la propagation de la perturbation au sein du réseau, mais également induire un fonctionnement en boucle du réseau après la disparition de l'évènement. Cette hyper-connectivité pourra donc être considérée comme un facteur de vulnérabilité (Figure 41). À contrario, on considèrera comme résilient un réseau avec une connectivité globale plus faible, lui permettant ainsi, une fois l'évènement terminé, de revenir progressivement et spontanément à un état basal.

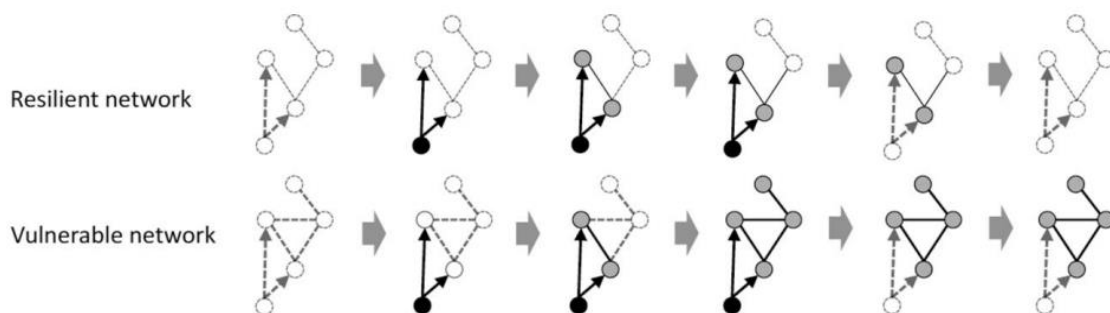


Figure 41: Schéma présentant la différence entre un réseau résilient et un réseau vulnérable à travers leur dynamique d'activation, source (Borsboom 2017).

Il existe également des données dans la littérature associant des modifications d'activité ou de connectivité du Crus et du gyrus paracingulaire dans le TSPT. Deux récentes méta-analyses étudient l'activité cérébrale au repos de sujets TSPT (Wang et al. 2016) et les similarités avec des sujets borderlines (Amad et al. 2019) en comparaison avec des sujets sains, et mettant en évidence une hyper-activité du gyrus paracingulaire commune aux deux psychopathologies. Dans le cas spécifique des modifications de connectivité fonctionnelle par le TSPT, (Rabellino et al. 2018) ont mis en évidence une plus faible connectivité du Crus avec le cortex frontal chez les sujets TSPT par rapport aux sujets contrôles et avec une augmentation de cette connectivité lorsque le TSPT est associé à un syndrome dissociatif (comparaison TSPT vs TSPT +SD).

Par ailleurs, une récente étude a montré que parmi les facteurs de risques associés au développement d'un TSPT, la DM était un risque positif (protecteur) et qu'il arrivait en 2^{ème} position dans le classement des risques. Les individus caractérisés par un fonctionnement mindful sont décrits comme des personnes résilientes ayant conscience de la nature transitoire des affects négatifs, et ayant la capacité de réguler efficacement les émotions (Gibert et al. 2020).

Les divers éléments issus de la littérature et de nos résultats tendent à former un puzzle d'arguments en faveur d'un lien entre l'effet protecteur/résilient de la H-DM et certaines régions cérébrales comme le cervelet et le gyrus paracingulaire. Cependant, un certain de zones d'ombres reste à explorer. Les principales limites de notre étude sont : (i) le choix d'un paradigme de repos afin d'explorer le fonctionnement basal de nos sujets ; il est probable qu'un paradigme utilisant des tâches faisant intervenir des processus associés à la mindfulness (régulation de l'attention, régulation des émotions à forte valence négative, etc.) aurait produit des résultats plus spécifiques ; (ii) le choix des paramètres de notre séquence d'IRM-f différent des recommandations présentes dans la littérature concernant les paradigmes de repos ; la séquence utilisée a été paramétrée par le Dr Ducreux afin de répondre aux contraintes de durée totale de l'examen (environ 30 minutes) liée à l'activité clinique du service (absence de machine et de plages horaires spécifiquement dédiées à la recherche), sachant que le traitement des images dans son logiciel pouvait être optimisé (décomposition et interpolation temporelle du signal) ; enfin, (iii) notre effectif n'était que de 28 sujets, ce qui est relativement faible sachant qu'il a été réparti en 2 groupes.

Partie VI. Disposition mindful, TSPT et biosignal cardiaque

1. MÉTA-ANALYSE DE LA VARIABILITÉ DU RYTHME CARDIAQUE	163
2. RÉSULTATS	165
3. DISCUSSION.....	177

1. Méta-analyse de la variabilité du rythme cardiaque

1.1. Justification	164
1.2. Enregistrements ECG et VRC	164
1.3. Psychométrie	164

1.1. Justification

Ayant à notre disposition des enregistrements ECG de sujets sains et TSPT issus de différentes études, effectués dans des conditions identiques à celles de notre étude sur la Mindfulness et le fonctionnement cérébral ; nous avons fait le choix de rassembler les enregistrements ECG et les données psychométriques associées afin d'augmenter notre puissance statistique et de commencer à explorer le trouble de stress post-traumatique. Les sujets pour lesquels les données psychométriques ou électrophysiologiques étaient manquantes ou incomplètes ont été exclus.

Conformément à la législation en vigueur, les études dont sont issues les données ont toutes fait l'objet d'une autorisation de recherche par un comité de protection des personnes et des autorités de santé.

La partie précédente a été consacrée à la validation d'un modèle psycho-cognitif de la disposition mindful à l'aide d'une approche pseudo-effective de la connectivité cérébrale ainsi qu'à une caractérisation d'une haute disposition mindful (H-DM) comparativement à une basse disposition mindful (B-DM) à l'échelle du système nerveux central par le biais de la connectivité cérébrale fonctionnelle. Ici, notre objectif est de compléter cette caractérisation de la DM, cette fois-ci au niveau du système nerveux périphérique à l'aide de la variabilité du rythme cardiaque.

1.2. Enregistrements ECG et VRC

Les enregistrements ECG ont été réalisés à l'aide du système Physioner pro de Codesna, pendant 5 minutes et en condition de repos physiologique.

À partir des séries temporelles RR, automatiquement extraites de l'enregistrement ECG par le système Physioner pro, nous avons appliqué nos algorithmes de calcul des variables temporelles et fréquentielles de VRC ainsi que d'entropie. Les algorithmes étant les mêmes que ceux utilisés dans le protocole ASPIRE, ils ne seront pas détaillés dans cette section.

1.3. Psychométrie

Les sujets sains ont tous eu une évaluation psychométrique à l'aide du MAIA et du FMI. Les sujets TSPT ont rempli le FMI ainsi que l'échelle de mesure du stress post-traumatique.

La PCL-5 (Post-Traumatic Stress Disorder Checklist pour le DSM-5) est un auto-questionnaire à 20 items représentant les symptômes diagnostiques du TSPT du DSM-5 cotés par le sujet sur une échelle de 0 (pas du tout) à 4 (extrêmement) en ce qui concerne le dernier mois (Blevins et al. 2015). Cette échelle de référence est validée en français (Ashbaugh et al. 2016). Les items peuvent être regroupés en 4 sous-échelles correspondant aux 4 dimensions du TSPT : la répétition (Reviviscence, items 1 à 5), l'évitement persistant (Évitement, items 6 et 7), les altérations négatives des cognitions et de l'humeur (Dysfonction cognitivo-émotionnelle, items 8 à 14), et les altérations marquées de l'éveil et de la réactivité (Hypervigilance, items 15 à 20). Les scores de la PCL-5 varient entre 0 et 80.

2. Résultats

2.1. Caractérisation de la disposition mindful.....	166
2.1.1. Sujets sains.....	166
2.1.2. Sujets TSPT.....	170
2.2. Caractérisation psychophysiologique du TSPT.....	173
2.2.1. Caractéristiques sociodémographiques.....	173
2.2.2. Caractéristiques psychométriques et physiologiques.....	174

2.1. Caractérisation de la disposition mindful

2.1.1. Sujets sains

2.1.1.1. Sociodémographique

Une analyse de clustering a été réalisée à partir des scores de présence et d'acceptation du FMI afin de classer les 64 sujets en 2 groupes distincts (Tableau 12 et Tableau 13). Le nombre optimal de groupe a été évalué à l'aide du critère bayésien de Schwarz.

Tableau 12: Classification des sujets sains de l'étude en fonction des données psychométriques de mindfulness

Groupes cluster	Nombre de sujets	% de l'échantillon	Présence	Acceptance	FMI total
Haute DM	38	59,4%	19 (2)	24 (2)	44 (3)
Basse DM	26	40,6%	16 (2)	19 (2)	35 (3)
Combinés	64	100,0%	18 (2)	22 (3)	40 (5)

Le coefficient de silhouette associé à cette procédure de clustering est égal à 0,6.

Le groupe H-DM est composé de 38 sujets et est caractérisé, en moyenne, par un score global de mindfulness d'environ 43, le groupe B-DM est composé de 26 sujets et avec un score moyen de mindfulness de 35. La médiane du score global de FMI de notre échantillon est de 41.

Tableau 13: description des sujets sains de l'étude en fonction des groupes de disposition mindful

Groupes cluster		Sexe		Total	Âge
		Homme	Femme		
Haute DM		28	10	38	27 (8)
	Basse DM	18	8	26	30 (8)
Combinés		46	18	64	28 (9)

Un test χ^2 et une single-anova ont été respectivement réalisés afin de comparer la distribution des sexes et d'âge entre les groupes. Les deux tests retournant un résultat non significatif, nous pouvons conclure à l'homogénéité de nos groupes.

2.1.1.2. Psychométrie

Pour nos trois études, seuls les questionnaires FMI et MAIA sont communs. Le Tableau 14 présente la valeur moyenne des huit composantes du MAIA en fonction des groupes. Les scores moyens de FMI ayant été présentés dans la partie précédente, ils ne sont pas reproduits ici.

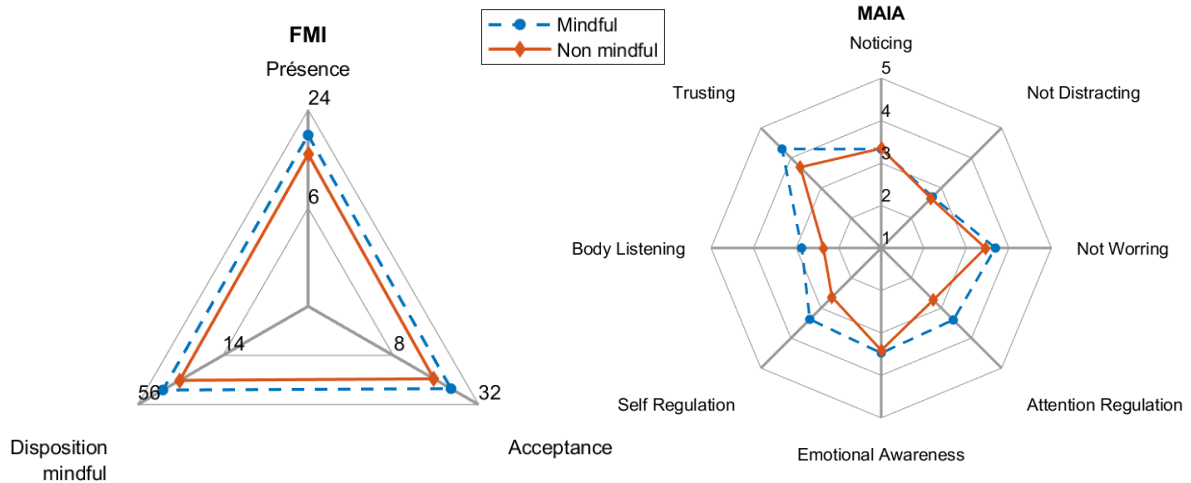


Figure 42: Profil psychométrique des groupes à haute et basse disposition mindful chez les sujets « sains »

Tableau 14: Scores moyens des composantes du MAIA et résultats du t-test inter-groupes

Groupes cluster	Noticing	Not Distracting	Not Worrying	Attention Regulation	Emotional Awareness	Self Regulation	Body Listening	Trusting
Haute DM	3,33 (.77)	2,70 (.73)	3,68 (.80)	3,39 (.62)	3,47 (.63)	3,38 (.73)	2,87 (.99)	4,30 (.65)
Basse DM	3,35 (.76)	2,65 (.66)	3,45 (.91)	2,73 (.73)	3,41 (.70)	2,63 (.86)	2,36 (.99)	3,69 (1,04)
Combinés	3,34 (.76)	2,68 (.70)	3,59 (.85)	3,12 (.74)	3,45 (.65)	3,07 (.86)	2,66 (1,02)	4,05 (.88)
F	,008	,074	1,195	15,171	,157	13,718	4,080	8,286
Sig.	,930	,786	,278	,000	,694	,000	,048	,005

Le groupe avec une haute disposition mindful présente une meilleure conscience intéroceptive que le groupe avec une faible disposition mindful. Cette différence se traduit par un score moyen plus élevé pour les composantes body listening ($p=0.048$), trusting ($p=0.005$), self-regulation ($p<0.001$) et attention regulation ($p<0.001$).

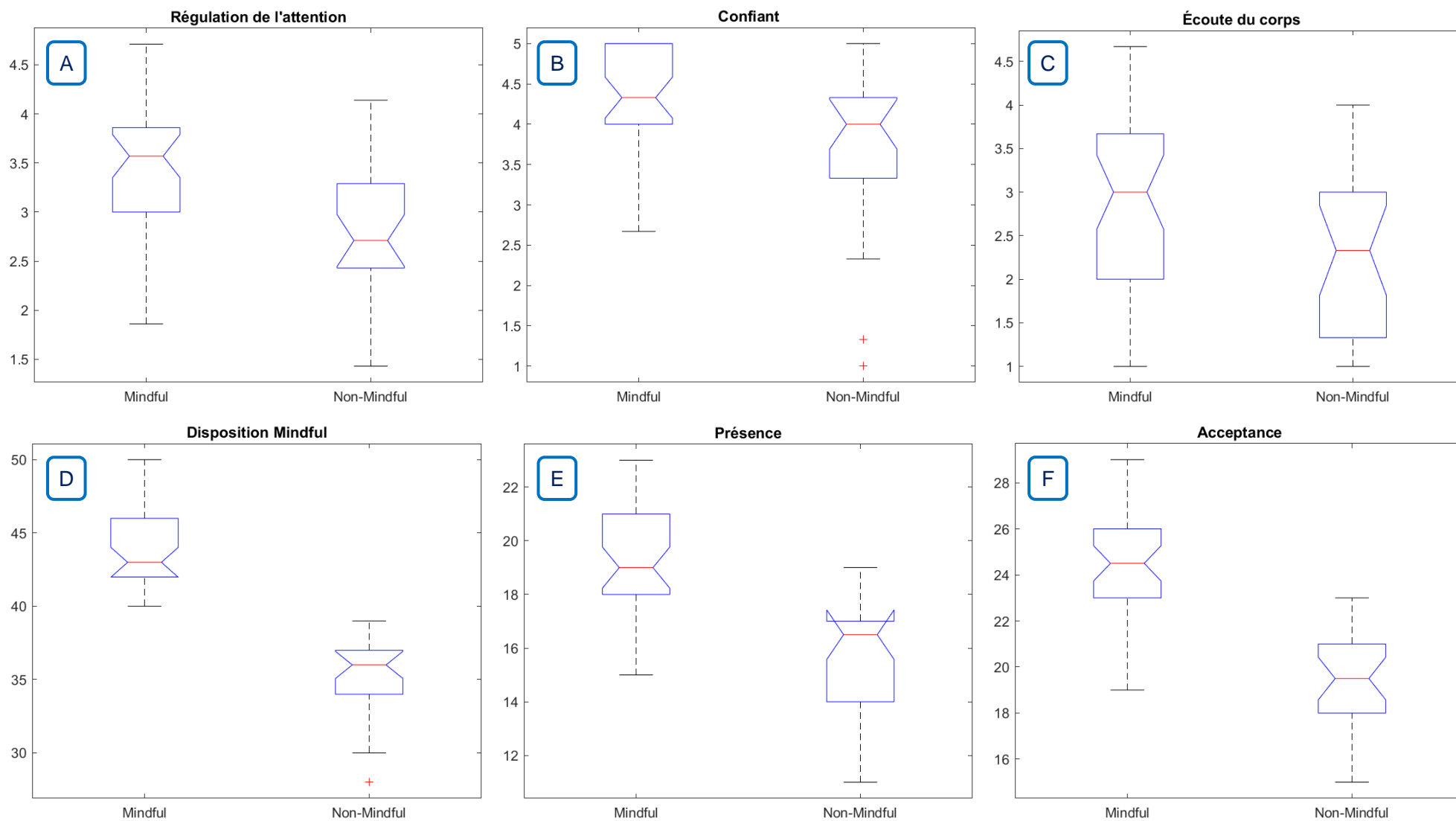


Figure 43: Notched Boxplots des composantes psychométriques présentant une différence significative entre les groupes de mindfulness chez les sujets « sains », (A-C) FMI ; (D-F) MAIA

2.1.1.3. Physiologie

Les valeurs moyennes des différentes variables issues de l'analyse de l'ECG enregistré pendant les 5 minutes de repos sont les suivantes (Tableau 15) :

Tableau 15: Moyennes des variables de VRC chez les sujets sains et résultats du t-test inter-groupes

Groupes cluster	heart_rate	SDNN	RMSSD	psd_vlf	psd_lf	psd_hf	index_FE	index_SE
Haute DM	72 (12)	,07 (.03)	,05 (.03)	1,28 (.50)	1,02 (.36)	,59 (.32)	1,58 (.29)	3,64 (.61)
Basse DM	72 (9)	,07 (.02)	,05 (.02)	1,04 (.47)	1,18 (.43)	,59 (.33)	1,60 (.21)	3,75 (.53)
Combinés	72 (11)	,07 (.02)	,05 (.02)	1,18 (.49)	1,04 (.39)	,59 (.32)	1,59 (.26)	3,68 (.58)
F	,001	,000	,048	3,556	,278	,003	,041	,524
Sig.	,980	,991	,827	,064	,600	,956	,839	,472

Les analyses statistiques effectuées sur les variables de VRC permettent uniquement de mettre en évidence une différence tendancielle au niveau des très basses fréquences (VLF; Figure 44).

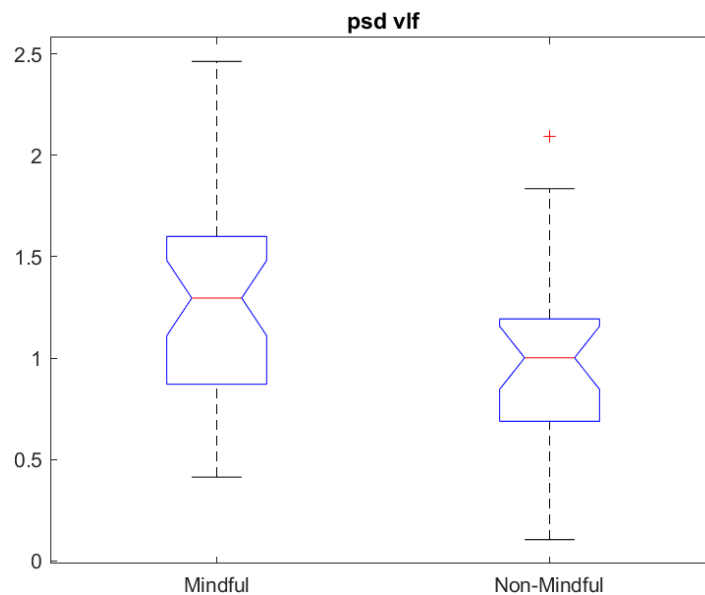


Figure 44: Notched Boxplots de la puissance spectrale des très basses fréquences HRV en fonction des groupes de mindfulness chez les sujets « sains ».

2.1.2. Sujets TSPT

2.1.2.1. Sociodémographique

Nous avons récupéré les données psychométriques et physiologiques de 37 sujets TSPT militaires. Les sujets pour lesquels les données de psychométrie étaient incomplètes ou dont l'enregistrement ECG n'était pas analysable (nombre de valeurs RR inférieures à 375, mauvaise qualité d'enregistrement) ont été exclus. Finalement, nous avons retenu 28 sujets (Tableau 16).

Tout comme les sujets sains, une analyse de cluster à partir des sous-facteurs de mindfulness, « Présence » et « Acceptance » a été réalisée pour répartir nos sujets en deux groupes, haute et basse disposition mindful.

Tableau 16: Classification des sujets TSPT de l'étude en fonction des données psychométriques de mindfulness

Groupes cluster	Nombre de sujets	% de l'échantillon	Présence	Acceptance	FMI total
Haute DM	20	71,4%	16 (1)	19 (3)	35 (4)
Basse DM	8	28,6%	11 (2)	16 (2)	27 (3)
Combinés	28	100,0%	15 (3)	18 (3)	32 (5)

Le coefficient de silhouette associé à cette procédure de clustering est égal à 0,6.

Le groupe H-DM est composé de 20 sujets et est caractérisé, en moyenne, par un score global de mindfulness d'environ 35, le groupe B-DM est composé de 8 sujets, avec un score moyen de mindfulness de 27 (Tableau 17). La médiane du score de FMI de notre échantillon est de 32.

Tableau 17: description des sujets TSPT de l'étude en fonction des groupes de disposition mindful

Groupes cluster		Sexe		Âge
		Homme	Femme	
Groupes cluster	Haute DM	20	0	32 (6)
	Basse DM	8	0	33 (6)
	Combinés	28	0	33 (6)

Un test de student a été réalisé afin de comparer la différence d'âge entre les groupes. Le test montre une absence de différence entre les deux groupes en termes d'âge.

2.1.2.2. Psychométrie

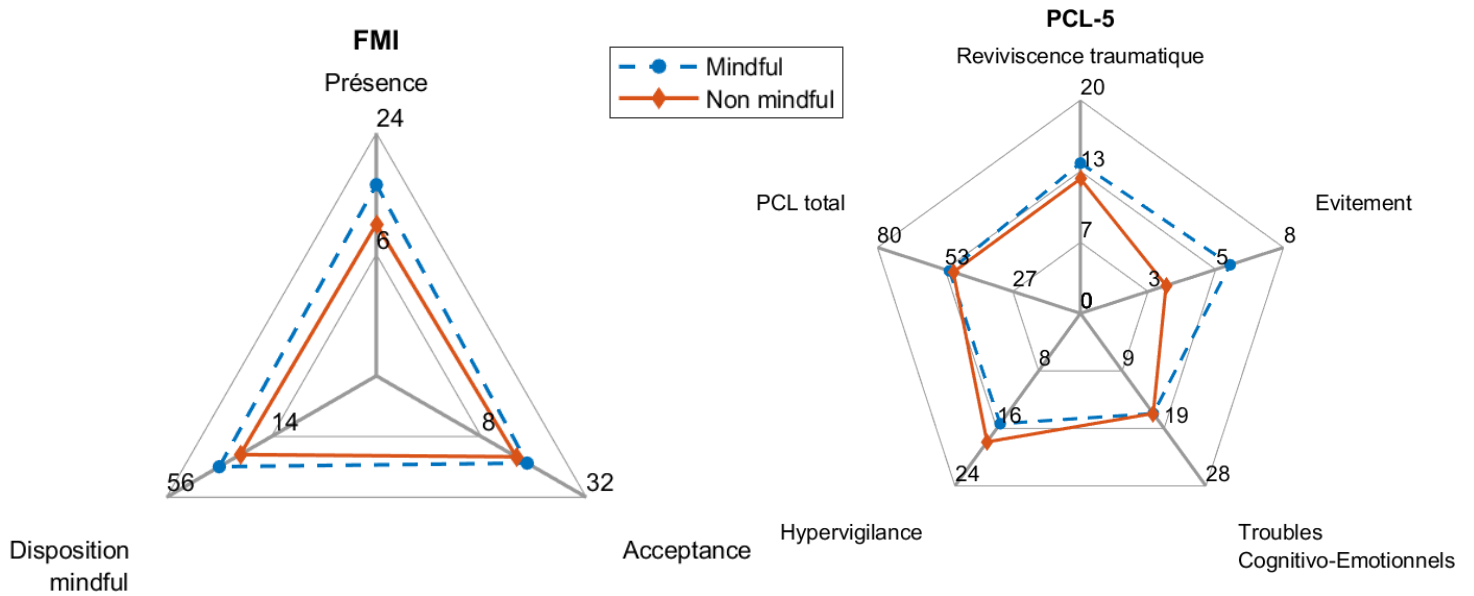


Figure 45: Profil psychométrique des groupes à haute et basse disposition mindful chez les sujets TSPT

Nous présentons ici la valeur moyenne des différents sous-facteurs de l’auto-questionnaire de mesure de la symptomatologie du TSPT, la PCL-5 (Tableau 18).

Tableau 18: Scores moyens de la symptomatologie des sujets TSPT (PCL-5) en fonction des groupes de mindfulness

Groupes cluster	Reviviscence	Évitement	Troubles Cognitifs et Émotionnels	Hypervigilance	PCL total
Haute DM	14 (3)	6 (2)	16 (6)	15 (4)	52 (12)
Faible DM	13 (5)	3 (1)	16 (6)	18 (5)	50 (12)
Combinés	14 (4)	5 (2)	16 (6)	16 (4)	51 (12)
F	0,965	14,423	,000	2,348	0,088
Sig.	0,361	0,001	1,000	0,138	0,769

Nous observons une différence significative sur le score d’évitement entre nos groupes ainsi qu’une tendance pour le score d’hypervigilance.

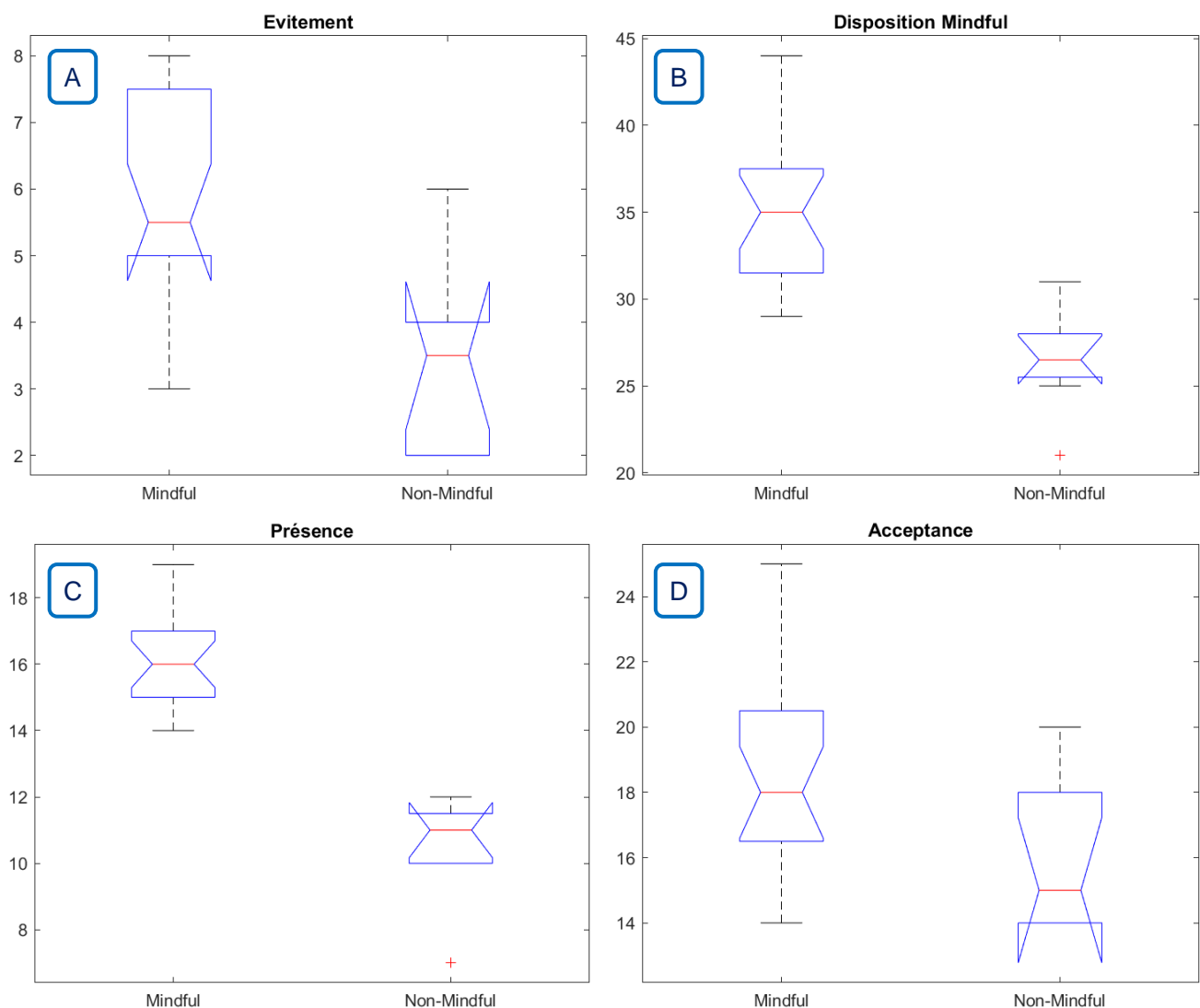


Figure 46: Notched Boxplots des composantes psychométriques présentant une différence significative entre les groupes de mindfulness chez les sujets TSPT, (A) PCL-5; (B-D) FMI.

2.1.2.3. Physiologie

Les résultats issus de l'analyse de la VRC sont les suivants (Tableau 19) :

Tableau 19: Moyennes des variables de VRC chez les sujets TSPT et résultats du t-test inter-groupes

Groupes cluster	heart_rate	SDNN	RMSSD	psd_vlf	psd_lf	psd_hf	Index FE	Index SE
Haute DM	82 (10)	,12 (,06)	,11 (,06)	1,03 (,40)	,92 (,31)	,75 (,35)	1,08 (,52)	2,58 (1,16)
Faible DM	78 (8)	,08 (,06)	,08 (,07)	1,09 (,56)	,94 (,24)	,75 (,28)	1,37 (,35)	3,28 (,60)
Combinés	81 (10)	,11 (,06)	,10 (,07)	1,05 (,44)	,93 (,29)	,75 (,33)	1,16 (,49)	2,78 (1,07)
F	0,882	2,909	1,418	0,085	0,038	0,000	2,080	2,566
Sig.	0,356	0,100	0,244	0,773	0,847	0,994	0,161	0,121

En dehors d'une différence tendancielle pour le SDNN (Figure 47), il n'y a pas de différence significative entre nos sujets.

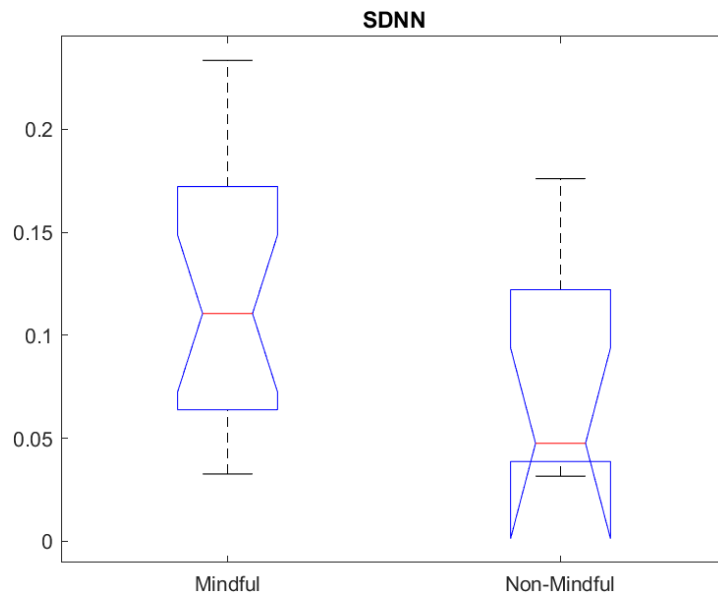


Figure 47: Notched Boxplots du SDNN en fonction des groupes de mindfulness chez les sujets TSPT.

2.1.2.4. Psychophysiologie

Une analyse de corrélation a été réalisée pour étudier d'éventuels liens entre les symptômes du TSPT (facteurs de la PCL-5), le score de mindfulness et les variables de VRC.

Les résultats montrent une corrélation, respectivement positive et négative, entre le sous-score de mindfulness (Présence) et deux facteurs symptomatologiques du TSPT : l'évitement ($\rho = ,468$; $p = ,012$) et l'hypervigilance ($\rho = -,469$; $p = ,012$). Plus les sujets TSPT ont un score élevé de présence plus ils cotent hauts en termes d'évitement et bas en termes d'hypervigilance. Aucune relation n'a été trouvée entre, d'une part, les variables physiologiques et, d'autre part, le score de mindfulness et la symptomatologie du TSPT.

2.2. Caractérisation psychophysiologicalue du TSPT

Nous avons cherché à caractériser le TSPT en termes de fonctionnement psychophysiologicalue, à l'aide d'une comparaison, patient versus contrôle.

2.2.1. Caractéristiques sociodémographiques

Pour des raisons d'homogénéité entre le groupe contrôle et le groupe TSPT, les sujets de sexe féminin ont été exclus du groupe contrôle. De plus, les sujets contrôles âgés de moins de 25 ans et de plus de 45 ans ont été exclus. Ainsi nous obtenons 2 groupes de sujets masculins appariés en âge (Tableau 20).

Tableau 20: Âge moyen des sujets Contrôles et TSPT

Groupes	Nombre	Âge
TSPT	28	33 (6)
Contrôle	34	31 (5)
Combinés	62	32 (6)

Une single-anova avec un bootstrap 1000 a été réalisée pour confirmer l'absence de différence d'âge entre nos 2 groupes ($F=.662, p=.419$).

2.2.2. Caractéristiques psychométriques et physiologiques

Une single-anova avec un bootstrap 1000 réalisée sur les données psychométriques de la pleine conscience montre qu'il existe des différences fortement significatives sur l'ensemble des composantes de la pleine conscience (Tableau 21, Figure 48).

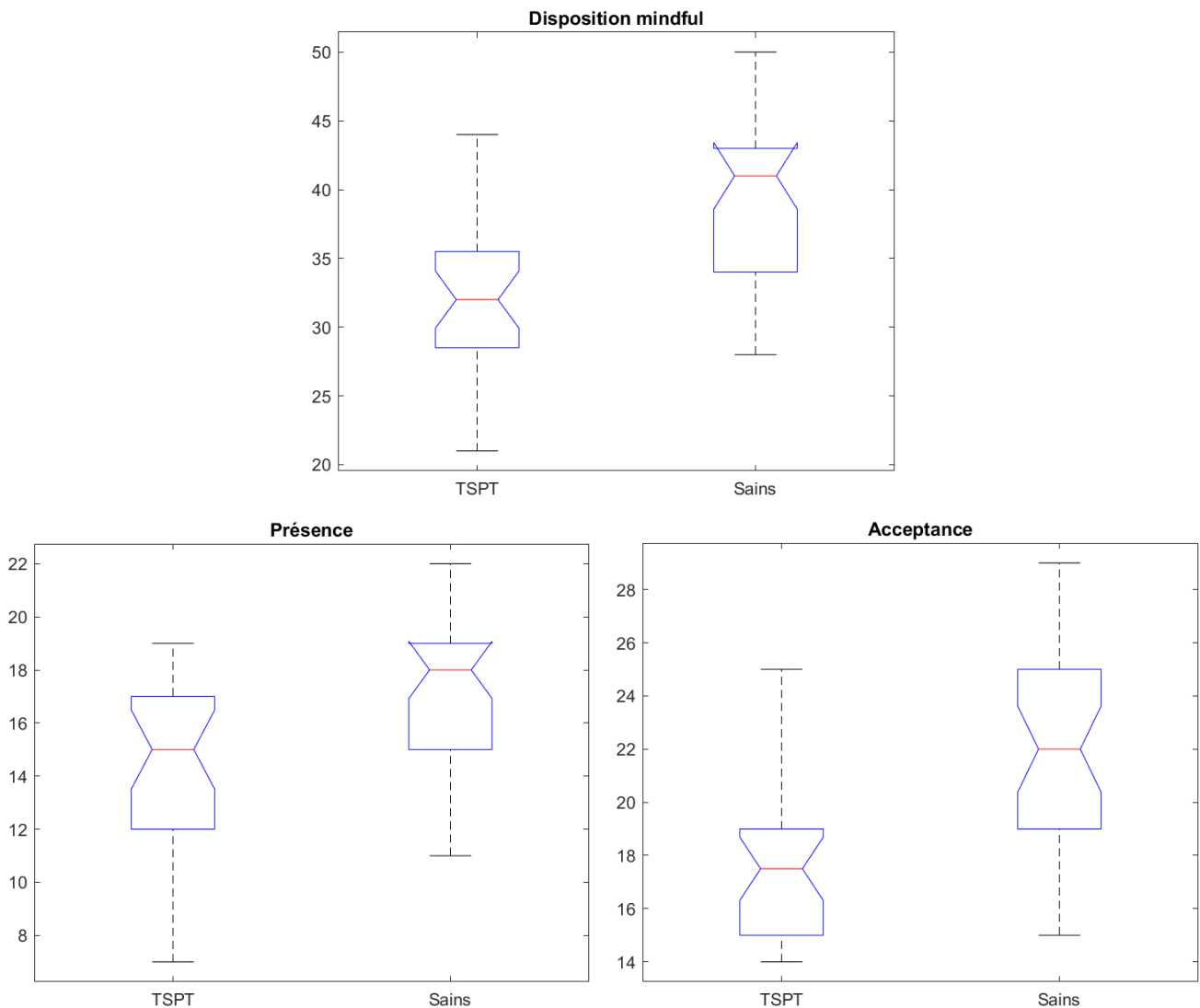


Figure 48: Notched Boxplots des composantes psychométriques de la mindfulness (FMI) chez les sujets « sains » et TSPT.

Tableau 21: Scores moyens des facteurs de mindfulness chez les sujets Contrôles et TSPT

Groupes	FMI total	Présence	Acceptance
TSPT	32 (5)	15 (3)	18 (3)
Contrôle	39 (5)	17 (3)	22 (3)
Total	36 (6)	16 (3)	20 (4)
F	23,383	13,911	21,047
Sig.	0,000	0,000	0,000

La single-anova avec un bootstrap 1000 réalisée sur chaque variable de VRC séparément met en évidence une différence significative pour l'ensemble des paramètres étudiés à l'exception de la densité de puissance spectrale des basses fréquences (Tableau 22). Les sujets souffrant d'un TSPT présentent des valeurs supérieures aux sujets sans TSPT pour les variables HR, SDNN, RMSSD, psd_HF et des valeurs inférieures aux sujets sans TSPT pour les variables psd_vlf, psd_lf et les index FE et SE.

Tableau 22: Moyennes des variables de VRC chez les sujets Contrôles et TSPT, résultats du t-test inter-groupes

Groupes	heart_rate	SDNN	RMSSD	psd_vlf	psd_lf	psd_hf	Index FE	Index SE
TSPT	81 (10)	,11 (,06)	,10 (,07)	1,05 (,44)	,93 (,29)	,75 (,33)	1,16 (,49)	2,78 (1,07)
Contrôle	70 (10)	,07 (,02)	,05 (,02)	1,29 (,50)	1,12 (,39)	,53 (,29)	1,60 (,25)	3,69 (,55)
Total	75 (11)	,09 (,05)	,07 (,05)	1,18 (,48)	1,03 (,36)	,63 (,33)	1,40 (,43)	3,28 (,94)
F	19,172	12,729	20,641	3,951	4,795	7,323	20,670	18,508
Sig.	0,000	0,001	0,000	0,051	0,032	0,009	0,000	0,000

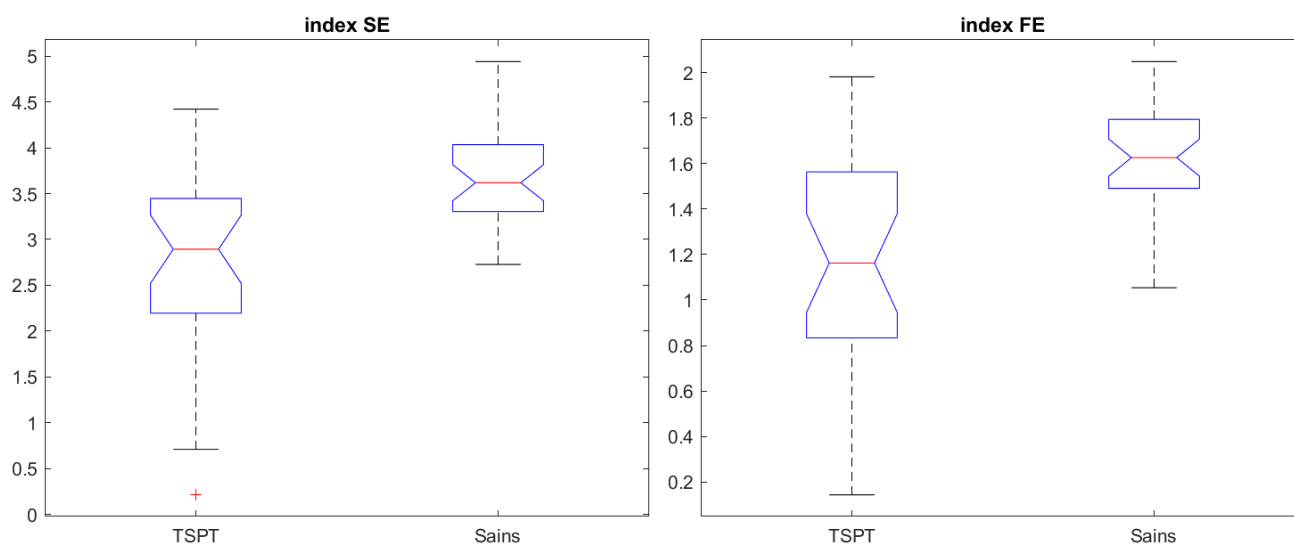


Figure 49: Notched Boxplots des index d'entropie HRV chez les sujets « sains » et TSPT.

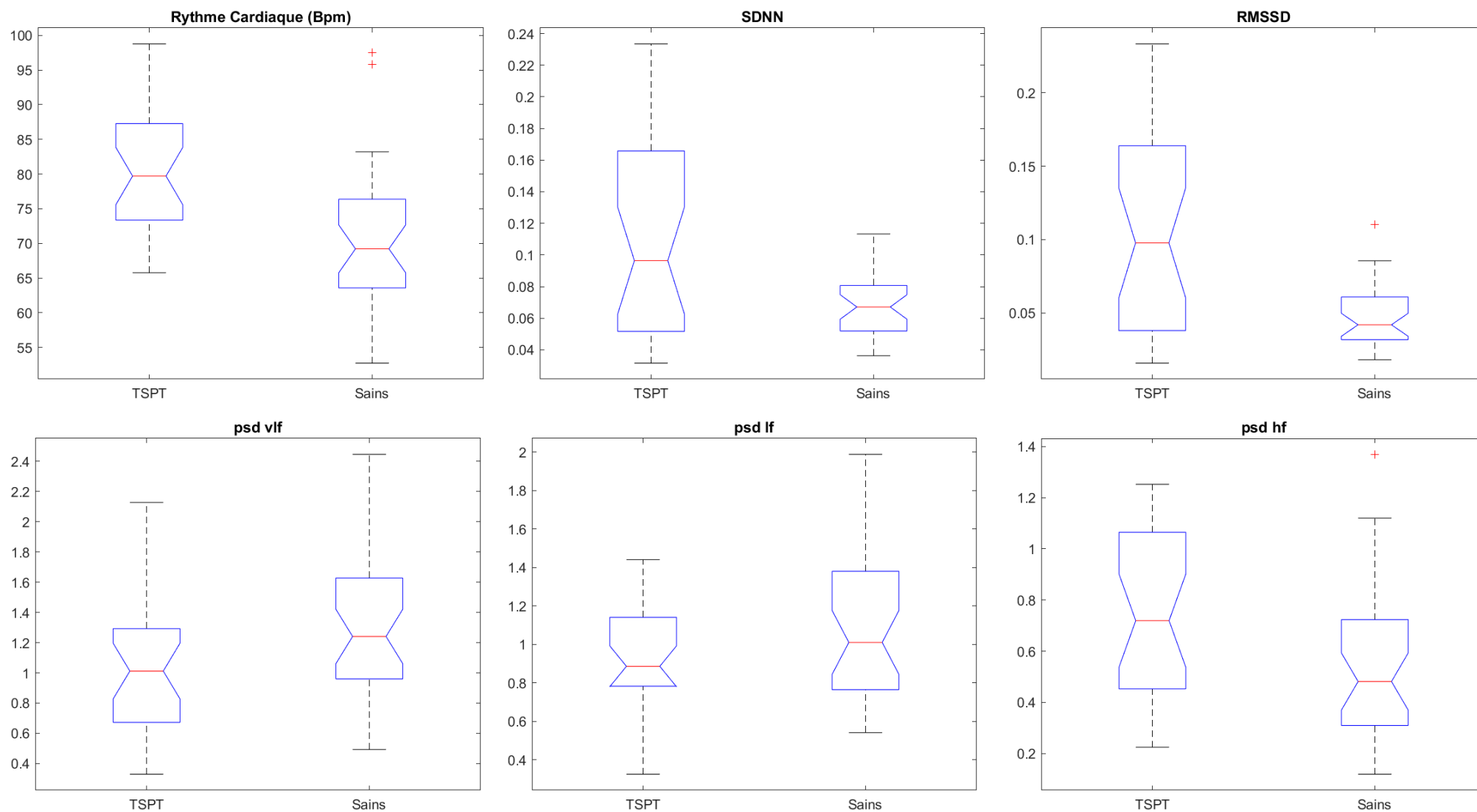


Figure 50: Notched Boxplots des variables HRV temporelles et fréquentielles chez les sujets « sains » et TSPT.

3. Discussion

Cette étude avait pour but premier d'évaluer comment, au repos, les capacités de pleine conscience (DM) peuvent se manifester au niveau du système nerveux autonome. Nous avons pour cela analysé les enregistrements ECG des volontaires recrutés dans le cadre de l'étude précédente (Mindfulness et fonctionnement cérébral) ainsi que les enregistrements issus de 2 études réalisées auparavant par M. Trousselard. Ainsi 64 enregistrements ECG, d'environ 5 minutes, ont été analysés et comparés en fonction des données psychométriques de mindfulness disponibles.

L'analyse des données psychométriques nous permet dans un premier temps de constater que l'augmentation de la taille de notre échantillon (28 vs 64) ne modifie pratiquement pas la valeur moyenne des scores de mindfulness. Deuxièmement, les différences observées auparavant sur les données d'intéroceptions (questionnaire MAIA) se renforcent. En effet, les deux facteurs pour lesquelles la différence n'était que tendancielle, à savoir le body listening et Attention Regulation, sont désormais pleinement significatives (respectivement $p=0.048$ et $p<0.001$). Les facteurs trusting et self-regulation restent significatifs (respectivement $p=0.005$ et $p<0.001$).

Les différentes analyses (temporelles, fréquentielles et entropies) de variabilité du rythme cardiaque effectuées ont uniquement mis en évidence une différence tendancielle de très basses fréquences entre nos groupes, ce qui pourrait indiquer une activité sympathique légèrement plus élevée chez les sujets à haute disposition mindful (Shaffer, McCraty, et Zerr 2014). Cette absence de différence pointe une double problématique, celle de la durée d'enregistrement du signal et donc du nombre d'intervalles RR disponibles pour les analyses (point critique de l'analyse multi-échelle de l'entropie) ; et celle d'un enregistrement en état de « repos » (resting-state). La littérature récente recommande de mettre le sujet sous contraintes pour évaluer comment l'entropie reflète l'adaptabilité du sujet lorsque l'on prend en compte sa dimension mindful.

Dans un second temps, nous avons utilisé les données psychométriques et ECG au repos de sujets avec un TSPT, pour étendre nos investigations sur le lien entre SNA et DM ; et dans un dernier temps, caractériser le fonctionnement du SNA dans le TSPT en comparant nos résultats d'analyses à ceux issus des sujets sains.

Tout comme les sujets contrôles, les sujets TSPT ont été classés comme ayant une haute ou une basse DM à l'aide d'un algorithme de clustering par la méthode des k-mean. Cette analyse a été réalisée à partir des deux sous-facteurs du test FMI et a délivré un score de qualité de 0,6. En complément, l'absence de différence significative d'âge moyen entre les deux groupes (exclusivement masculins), nous permet de conclure à la bonne classification de nos sujets.

Les sujets TSPT présentent un niveau de DM plus bas que les sujets contrôles. Nous avons ensuite comparé la symptomatologie auto-rapportée (PCL-5) des sujets en fonction de leur DM, celle-ci nous a permis d'observer une différence significative au niveau des symptômes d'évitement et tendancielle pour l'hypervigilance ; à la différence de ce dernier, le score d'évitement est plus élevé chez les sujets classés mindful. Cette « étrangeté » pourrait être expliquée par le score moyen de disposition mindful de nos sujets classés mindful ; en effet celui-ci est d'environ

35 alors que le seuil dans la littérature est de 38 mais établi au sein d'une population de sujets sains (Trousselard et al. 2010). Le recours à ce seuil, dans le cadre de la catégorisation des sujets hauts-mindful et bas-mindful de notre échantillon de patients, induit un important déséquilibre de taille entre nos groupes puisque seulement 6 sujets présentent un score de disposition mindful supérieur ou égal à 38, soit 21,4% de notre échantillon. Cette importante différence interroge sur la pertinence de l'utilisation des scores de seuils établis dans une population saines pour classer des sujets souffrants d'une psychopathologie.

Concernant l'impact de la disposition mindful sur la symptomatologie du TSPT, la discussion est délicate compte-tenu de l'absence quasi-totale d'études prenant en compte la disposition mindful dans le TSPT. Cependant, deux points au moins sont à considérer. Le premier concerne les résultats des analyses de corrélation montrant que plus un sujet exprime un haut niveau de présence, plus il évite les situations à risque d'activation et moins il est hypervigilant. Ce résultat n'est pas retrouvé pour la dimension d'acceptance. Les deux dimensions de la pleine conscience ont été récemment décrites dans le monde professionnel comme ayant un rôle différent en fonction du contexte cognitive ou émotionnelle de la contrainte professionnelle (Haun et al. 2020). La présence chez les sujets avec TSPT pourrait permettre l'utilisation d'une stratégie d'évitement pour réduire le risque d'activation en réponse aux stimuli extérieurs et sous-tendre ainsi une réduction de l'hypervigilance. Ces interprétations demandent à être évaluées plus avant au regard de l'absence de données dans la littérature évaluant à notre connaissance l'impact différencié des dimensions associées au fonctionnement en pleine conscience. Le deuxième interroge l'intérêt des interventions visant à développer le fonctionnement de pleine conscience. Si nous abordons la DM en tant que trait, c'est-à-dire en tant que potentiel psychologique à atteindre l'état mindful au quotidien (voir intro III-B-4), nous pouvons alors supposer que les bénéfices apportés par la pratique méditative ou, par la participation à un programme thérapeutique basé sur la mindfulness, sont le reflet d'une prédisposition et du fonctionnement psycho-cognitif particulier qu'est celui de la haute DM. (Stephenson et al. 2017) ont mis en évidence une diminution fortement significative ($p < 0.001$) des différents clusters de symptômes du TSPT après une thérapie par MBSR, notamment le cluster d'évitement. De plus cette variation était anti-corrélée avec trois des cinq facettes de la mindfulness ainsi que le score global (questionnaire FFMQ). Les auteurs concluent que l'hypervigilance et les troubles émotionnels semblent être les symptômes les plus à même d'être réduits par les approches thérapeutiques basées sur la mindfulness, tel que cela avait été supposé auparavant par (King et al. 2013).

Sur le plan physiologique, nos mesures ont montré que sur l'ensemble de l'échantillon, le rythme cardiaque moyen est corrélé au score de troubles cognitivo-émotionnels et que les sujets à haute DM avaient tendance à avoir un rythme cardiaque plus faible que les sujets à basse DM. Ces résultats sont cohérents avec la littérature, il est en effet bien connu que le stress chronique et les troubles émotionnels augmentent l'activité sympathique du SNA avec pour conséquence directe, l'augmentation du rythme cardiaque (Kim et al. 2018) ; d'autre part la DM permet une meilleure capacité de régulation des réponses psychologiques et physiologiques face aux changements dans l'environnement (Kabat-Zinn 1990). Bien que la littérature avance des arguments en faveur d'une hypothèse selon laquelle la DM permettrait un renforcement de l'adaptabilité des capacités d'autorégulation, notamment en période de récupération après une situation

stressante (Sun et al. 2019), ni la littérature ni nos résultats expérimentaux ne permettent de conclure en ce sens.

Les résultats visant à comparer les deux populations, avec et sans TSPT sur le plan cardiovasculaire, à travers l'étude de la VRC, apportent des résultats disparates. Concernant les études menées au cours des 20 dernières années sur le TSPT et la VRC, les données vont globalement dans le même sens, à savoir un rythme cardiaque plus élevé et une VRC réduite associées au TSPT, ce qui suggère une inflexibilité autonome due à une hyperactivité sympathique et/ou une insuffisance parasympathique (Minassian et al. 2015). Beaucoup plus récemment, une méta-analyse des données VRC chez le TSPT a été réalisée par Ge et al. Cette analyse confirme, après prise en compte de différents facteurs covariants comme la médication et les effets de tailles, ce qui était majoritairement décrit dans la littérature, à savoir : une puissance de HF plus faible, pas de différence pour les LF et un RMSSD plus faible (Ge et al. 2020). Cependant, les données utilisées présentent une large disparité en termes de durée d'enregistrement de l'ECG (5min à 24h) et la bande fréquence utilisée pour délimiter les LF était de [0,01-0,15 Hz] alors qu'elle est définie par la gamme [0,04-0,15 Hz], la gamme [0,0033-0,04 Hz] étant celle des VLF (Shaffer et Ginsberg 2017). À l'image des études listées dans la méta-analyse de Ge et al et de l'étude de Shah et al ((Shah et al. 2013), l'une des rares études prenant en compte les VLF, nos résultats divergent. Nous observons un niveau plus élevé du SDNN, du RMSSD et de la puissance des HF chez les sujets TSPT comparativement aux sujets sans TSPT. Bien que la mauvaise qualité des enregistrements et de la détection des pics R ne puissent être écartées, ils ne suffisent pas à expliquer cette différence, d'autant que l'ensemble des sujets étudiés appartiennent à la même catégorie d'âge. L'activité professionnelle des sujets pourrait être le paramètre explicatif le plus pertinent ; en effet nos sujets TSPT sont tous des militaires issus de l'armée de Terre et peuvent donc être considérés comme des sportifs professionnels puisqu'ils font l'objet d'un entraînement physique régulier de minimum 2h par jours ouvrés. À l'inverse, notre groupe contrôle est composé à 38% de civils et 62% de sous-mariniens (militaires experts et non-soldats (Moëlo 2020) et peuvent donc être considéré comme sportifs amateurs et non-sportifs. En effet (Dong 2016) souligne le niveau plus élevé du tonus parasympathique (reflété par la densité des HF et le RMSDD, (Shaffer et Ginsberg 2017)) chez les athlètes professionnels par rapport aux sportifs amateurs et aux non-sportifs. Cependant, la question du maintien de ce haut niveau de fonctionnement du SNP après 1 à 2 ans d'arrêt de cette activité sportive professionnelle (du fait de l'arrêt maladie inhérent au TSPT) se pose. À notre connaissance, il n'y a pas d'études dans la littérature permettant de répondre à cette question.

Le signal de VRC est également porteur d'une information d'adaptabilité accessible par le biais de l'analyse non-linéaire d'entropie (simple et multi-échelle). L'information contenue dans le signal cardiaque renseigne sur le degré de complexité de la VRC. Cette complexité peut être décrite par le degré de régularité ou de prédictibilité sur une ou plusieurs échelles de temps des durées RR. Un signal complexe créant constamment de l'information, son imprédictibilité est alors signe d'adaptabilité à l'environnement qui, par nature, est non-permanent (S. M. Pincus 2000; Madalena Costa, Goldberger, et Peng 2002). Cette adaptabilité à l'environnement mise à

mal dans certaines pathologies psychiatriques a été associée à une baisse de complexité du signal VRC dans la littérature récente (Valenza et al. 2014). Pour autant, aucune étude évaluant l'impact du TSPT sur la complexité du signal VRC n'est disponible dans la littérature. Nos données montrent que les patients TSPT ont un index d'entropie (aire sous la courbe des valeurs d'entropie en fonction de l'échelle temporelle, cf. (Blons, Arsac, Gilfriche, et Deschodt-Arsac 2019)) plus faible que les sujets contrôles. Ces résultats renforcent physiologiquement le constat d'une difficulté d'adaptation que rapportent les patients dans leur vie quotidienne.

Sur le plan de la dynamique cardiaque *per se* les sujets TSPT de notre cohorte affichent un fonctionnement de bonne qualité, comme l'attestent les hautes valeurs du SDNN. Pour autant, la pathologie affecte l'entropie témoignant de l'impact du TSPT sur les boucles de régulation physiologique qui interagissent avec les mécanismes de régulation émotionnelle (Blons 2020).

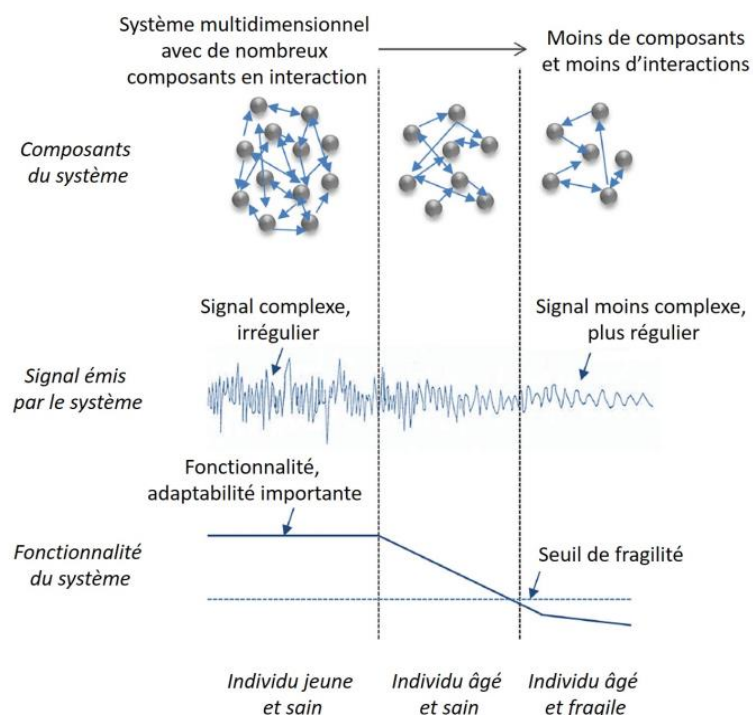


Figure 51: Illustration des caractéristiques multi-niveaux d'un système complexe. Extrait de la thèse (Blons 2020).

À l'image de la haute DM qui est reconnue comme un facteur protecteur du TSPT, la pratique sportive régulière avec une intensité suffisante pourrait contribuer à limiter l'impact du psycho-traumatisme sur la dégradation du fonctionnement du SNA. La prise en compte de la pratique sportive pourrait être recommandée pour étudier l'impact de celle-ci sur l'ensemble des modifications du signal VRC dans le TSPT.

Partie VII. Étude Tracer

Exploration du Métabolisme Cérébral et de la Connectomique dans le Trouble De Stress Post-traumatique (TSPT) : Étude Exploratoire de la Modulation Neuro-fonctionnelle des Émotions par la Musicothérapie.

1. PROTOCOLE DE RECHERCHE	184
2. MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	188
3. POINT D'AVANCÉE DE L'ÉTUDE.....	201

1. Protocole de recherche

1.1. État de l'art.....	185
1.2. Objectifs	186
1.3. Hypothèses.....	187

1.1. État de l'art

Le Trouble de Stress post-Traumatique est une pathologie de l'adaptation (DSM5) se développant dans les suites d'une confrontation à un évènement traumatique et se caractérisant par (i) un syndrome de répétition pathognomonique du TSPT (reviviscences intrusives répétées de la situation traumatique accompagnées de son cortège d'émotions initiales intenses). Il implique des décharges excessives du SNA sympathique. Il perturbe le sommeil par des cauchemars récurrents ; (ii) des conduites d'évitements et un émoussement émotionnel qui détournent le patient de tous les indices émotionnels pouvant rappeler la situation traumatique princeps. Ces symptômes conduisent à un isolement socio-affectif majeur qui s'auto-aggrave ; (iii) une hypervigilance due à une hyperactivation du SNA sympathique, et renforcée par un défaut de régulation du SNA parasympathique ; (iv) des déficits neurocognitifs mal systématisés (et peu étudiés), se présentant sous la forme de soft signs neurologiques, et qui perturbent souvent fortement l'activité professionnelle.

Sur le plan mécanistique, les sujets souffrant d'un TSPT présentent une véritable réorganisation de leur fonctionnement cérébral autour de l'évènement inducteur d'un conditionnement de peur qui fonde le traumatisme psychique. Cette réorganisation se caractérise en neuro-imagerie par : (i) une activation réduite du cortex préfrontal ventro-médian, (ii) une activité accrue de l'amygdale, et (iii) une hypoactivité hippocampique. L'intensité des symptômes est corrélée au dysfonctionnement fronto-amygdalien, et la régularisation de l'activité hippocampique est associée à une amélioration des symptômes. Des études d'imagerie fonctionnelle montrent un dysfonctionnement des réseaux cérébraux impliqués dans la détection des stimuli menaçants (réseau de saillance, réseau par défaut). Ces études demandent à être complétées par des analyses de connectomiques spatio-temporelles permettant de mieux comprendre les liens entre sévérité clinique et modifications cérébrales de connectomique.

Le traitement de première intention est psychothérapeutique. Si les antidépresseurs sont actuellement les traitements médicamenteux les mieux établis, 40 % des patients ne répondent que partiellement à cette chimiothérapie. Il convient de prendre en compte que (i) 30% des patients ne répondent pas à la prise en charge et (ii) pour ceux qui répondent, 40 % environ vont rechuter au cours de leur vie. Force est donc de constater que pour au moins un tiers des patients, le TSPT constitue une maladie chronique faite de rémissions et de rechutes. Cette trajectoire clinique n'est actuellement que très peu étudiée. Si les facteurs de rechute sont encore mal systématisés, les données disponibles ciblent les facteurs de stress et de dérégulation émotionnelle comme des facteurs de risque majeur. Au regard de ces éléments, une meilleure connaissance du dysfonctionnement cérébral des patients souffrant de TSPT permettrait de mieux appréhender les mécanismes cérébraux en lien avec les symptômes, voire de mieux cibler les patients à risque de chronicité et les facteurs de risque de rechutes.

Des techniques d'aide à la régulation de la balance autonome semblent prometteuses dans la prise en charge des symptômes en aiguë, mais aussi dans le maintien de l'état de rémission. Si leur efficacité demande à être évaluée plus avant, il convient de les considérer au regard de leur acceptabilité par les patients et de leur compliance dans la pratique formelle et informelle. Parmi ces techniques, des outils de musicothérapies (Music-Care ©) ont été développés. Ils favorisent la régulation des émotions et la gestion du stress via une meilleure régulation du SNA. La convivialité des logiciels de musicothérapies facilite par ailleurs une pratique régulière des exercices. Ces caractéristiques font de ces outils des candidats pertinents pour améliorer au quotidien l'état émotionnel et favoriser la qualité de vie des patients. Une efficacité dans le maintien d'un état de rémission doit également être envisagée.

1.2. Objectifs

Cette étude s'attache à répondre à un objectif de recherche clinique : évaluer les bénéfices cliniques (auto-questionnaire de sévérité clinique ; critère principal), psychologiques (auto-questionnaires ciblant la régulation émotionnelle; critère secondaire), physiologiques (régulation autonome via la variabilité cardiaque ; critère mécanistique) et neuro-fonctionnelle (critère pronostic ; connectomique via des séquences IRM) d'une prise en charge par musicothérapie (Music-Care ©), en add-on du traitement usuel. Une évaluation du maintien des bénéfices observés sera également réalisée (6 mois) ; et un objectif de recherche fondamentale : décrire dans le TSPT les relations entre la régulation émotionnelle et les dysfonctions cérébrales en fonction de la sévérité clinique et de la plainte fonctionnelle des patients souffrant d'un TSPT chronique.

Nos objectifs peuvent être classés de la manière suivante :

Objectif principal : évaluation des bénéfices cliniques (qualité de vie et symptomatologie) d'un programme de musicothérapie en add-on de la prise en charge usuelle des patients souffrant de TSPT (2 mois).

Objectifs secondaires : évaluation des bénéfices de la musicothérapie en add-on de la prise en charge usuelle des patients souffrant de TSPT sur les mécanismes de régulation émotionnelle psychologiques, biophysiques (biomarqueurs de stress traumatique et régulation du SNA ; critère mécanistique) et neuro-fonctionnels (connectomique, critère pronostic). Une évaluation du maintien des bénéfices observés sera également réalisée (6 mois).

Objectif ancillaire : caractérisation des anomalies de connectomique effective dans le TSPT en fonction de la dérégulation émotionnelle (trouble du contrôle attentionnel et/ou trouble cognitif) et de sévérité clinique (subjective et neurophysiologiques).

1.3. Hypothèses

Hypothèse clinique :

Nous faisons l'hypothèse d'une amélioration de la symptomatologie *via* une meilleure régulation émotionnelle reposant sur un renforcement de l'ajustement parasympathique aux stimulations de l'environnement qui se traduit par une réduction du niveau biologique de stress. Nous faisons l'hypothèse pronostic d'un lien entre la récupération de la qualité de la connectomique et le maintien des bénéfices observés à 6 mois.

Hypothèse ancillaire :

Nous nous attachons à caractériser les anomalies du métabolisme cérébral au repos en lien avec : (i) la réponse exagérée des aires cérébrales impliquées dans l'analyse de la peur et de la menace (Ag, insula antérieure, CCA dorsal) ; (ii) le défaut du système de régulation émotionnelle (CPF ventral) ; (iii) l'altération des aires impliquées dans la mémoire autobiographique (Hippocampe, Cortex Cingulaire postérieur, précuneus) ; Pour mieux appréhender l'étendue des anomalies observées, et les liens avec les symptômes de TSPT, nous faisons l'hypothèse moins localisationniste de perturbations plus vastes, touchant l'activité et les interactions des grands réseaux de traitement de l'information que les analyses de connectomiques effectives (structure et fonctionnalité des tractus entre réseaux) peuvent mettre en évidence. Les réseaux ciblés seront : le réseau par défaut, le réseau de contrôle cognitif, le réseau de saillance, le réseau intéroceptif et le réseau émotionnel. Les activations métaboliques et les analyses de connectomiques seront analysées en comparaison à des sujets sans TSPT (témoins et exposés).

2. Matériel et méthodes

2.1. Type d'étude.....	189
2.2. Critères de sélection.....	189
2.2.1. Patients TSPT	190
2.2.2. Témoins	191
2.3. Critères d'évaluation	191
2.4. Déroulement de l'étude	192
2.5. Variables étudiées	193
2.5.1. Variables psychologiques et psychopathologiques.....	193
2.5.2. Physiologie	196
2.5.3. Neuro-imagerie.....	197

2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique interventionnelle (hors produit de santé) par musicothérapie en add-on de la prise en charge usuelle (Groupe Musico-Thérapie ; GMT) versus liste d'attente (Groupe Liste d'Attente ; GLA) (Figure 52). Elle sera complétée par une étude cas témoin (TSPT versus témoins) pour les cas (TSPT) pour les objectifs ancillaires.

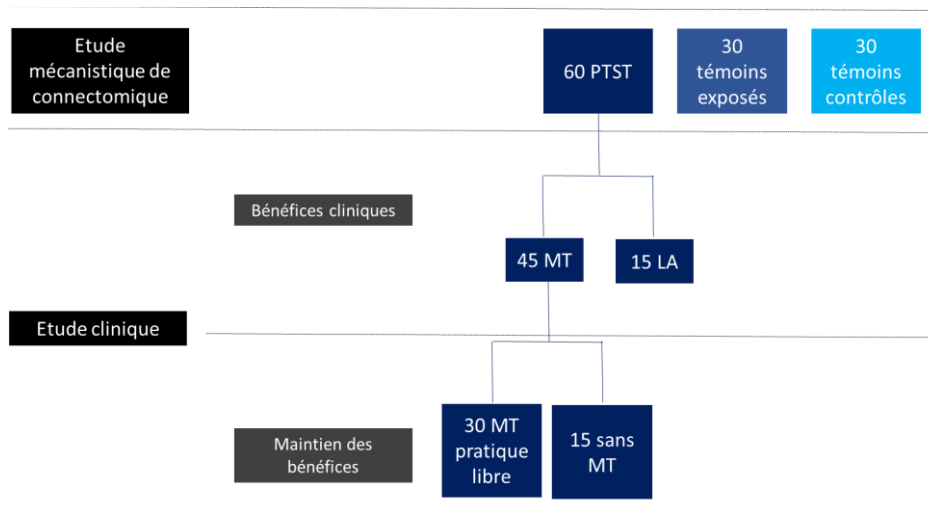


Figure 52: Diagramme de flux de l'étude. MT : musicothérapie ; LA : Liste d'Attente

2.2. Critères de sélection

Nous souhaitons recruter 60 patients TSPT au sein de la population de la région parisienne et sur la base du volontariat bénévole. 30 témoins seront également recrutés parmi le personnel de l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA) et des hôpitaux de l'APHP (Kremlin-Bicêtre et Paul Brousse) ainsi que 30 patients trauma-exposés non-TSPT issus des associations de victimes d'attentats, tous sur la base du volontariat. Le calcul du nombre de sujets nécessaires est celui décrit dans la Partie V.1.3.1 (

Disposition mindful et fonctionnement cérébral).

2.2.1. Patients TSPT

Critères d'inclusion :

- De 18 à 60 ans
- Affiliés à un régime de sécurité sociale
- Diagnostic de trouble de stress post-traumatique, diagnostiqué selon les critères DSM5
- Non hospitalisés
- Être en mesure de venir au CHU de Bicêtre 3 demi-journées (0, 2 et 6 mois)

Critères de non-inclusion :

- Patient incompatible avec la réalisation d'un examen d'IRM (voir Annexe 3)
- Patient prenant des psychotropes (antipsychotiques et/ou des neuroleptiques sédatifs) à forte dose (évaluation au cas par cas en fonction de la molécule et de la posologie). La prise de psychotropes de type antidépresseurs (à posologie stable depuis au moins 4 semaines) ainsi que des anxiolytiques ne constitue pas un critère de non-inclusion.
- Usage nocif, abus ou dépendance à une substance selon le DSM-V.
- Troubles neurologiques connus.
- Présence d'une comorbidité psychiatrique (sans lien avec le TSPT).
- Participation active à un programme de relaxation ou pratique de méditation, relaxation, yoga ou sophrologie
- Absence de suivi prévisible (mutation prévue, sortie du service...).
- Incapacité à comprendre ou lire le français.

Critères d'exclusion au cours de l'étude :

- Modification ou introduction d'un traitement psychotrope pouvant significativement altérer le fonctionnement cérébral.

Les causes de sortie d'étude seront notifiées lorsqu'elles seront connues et pourraient être d'origine multiple :

- Refus du suivi
- Décès
- Abandon avant ou pendant les tests
- Changement de traitement médicamenteux ou début d'une psychothérapie
- Traitements hormonaux
- Traitements à visée cardiologique

Si le patient n'est plus suivi dans l'étude sans qu'aucune cause ne soit repérée, il sera alors considéré comme perdu de vue.

2.2.2. Témoins

Critères d'inclusion :

- De 18 à 60 ans
- Affiliés à un régime de sécurité sociale
- Être en mesure de venir au CHU de Bicêtre une demi-journée.

Critères de non-inclusion :

- Diagnostic de TSPT selon les critères du DSM5
- Incompatibilité avec la réalisation d'un examen d'IRM (voir Annexe 3)
- Participation active à un programme de relaxation ou pratique de méditation, relaxation, yoga ou sophrologie
- Incapacité à comprendre ou lire le français.

Critères d'exclusion :

- Traitements hormonaux ou psychotropes en cours
- Traitements à visée cardiologique
- Antécédents d'épisode psychotique

La confrontation à un évènement traumatique sera considérée comme un critère d'inclusion pour les sujets témoins « trauma-exposés non-TSPT » et un critère de non-inclusion pour les sujets « témoins contrôles ».

2.3. Critères d'évaluation

Critère principal : amélioration de l'index composite prenant en compte la qualité de vie et la symptomatologie chez les patients du GMT comparativement aux patients du GLA.

Pour le critère secondaire d'évaluation :

- Amélioration des troubles de régulation émotionnelle par Cognitive Emotion Regulation Questionnaire (CERQ) (Garnefski, Kraaij et al. 2001), avant et après musicothérapie comparativement au groupe de patients du GLA.
- Amélioration des marqueurs de régulation émotionnelle psychologique (questionnaire CERQ) et non consciente), biophysique (biomarqueurs de stress et variabilité cardiaque), et neuro-fonctionnelle (connectomique) chez les patients du GMT comparativement aux patients du GLA.

Le critère mécanistique sera la caractérisation des anomalies de connectomique effective dans le TSPT comparativement aux témoins : 1/ différence de connexions anatomiques entre les régions participantes aux réseaux ciblés et 2/ différences de corrélations et de causalités temporelles entre des régions d'intérêts (ROIs) participants aux réseaux ciblés. Des analyses de corrélations entre les anomalies de connectomique effective et l'importance et du type de dérégulation émotionnelle et de sévérité clinique pour les patients souffrant de TSPT seront réalisées.

2.4. Déroulement de l'étude

Les 3 visites suivent le même protocole et sont composées de 2 parties : l'exploration psychophysiological qui se déroule au sein du centre de recherche clinique (CRC) du CHU et l'exploration neurologique par IRM au sein du service de Neuroradiologie diagnostique. La visite d'inclusion comprend en plus la passation de l'hétéroquestionnaire MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview).

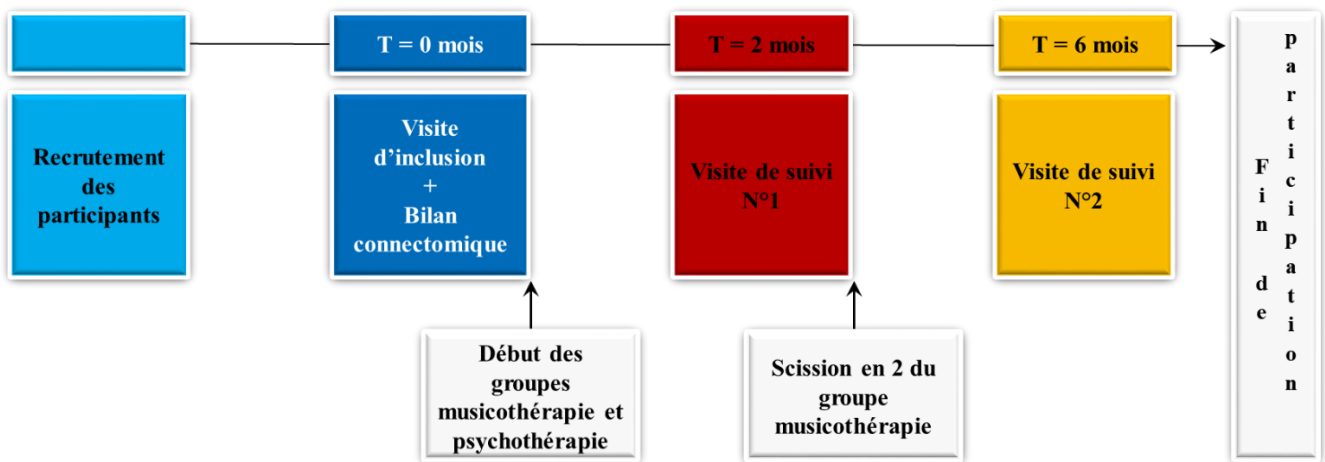


Figure 53: déroulé de l'étude TRACER

Des prélèvements sanguins sont également réalisés à chaque visite par l'équipe du CRC à des fins d'analyse neurobiologiques et génétiques. Après techniquage par le CRC, les échantillons sanguins feront l'objet d'une conservation de longue durée au sein de l'IRBA en vue d'une analyse ultérieure par les membres de l'unité de NPS (IRBA).

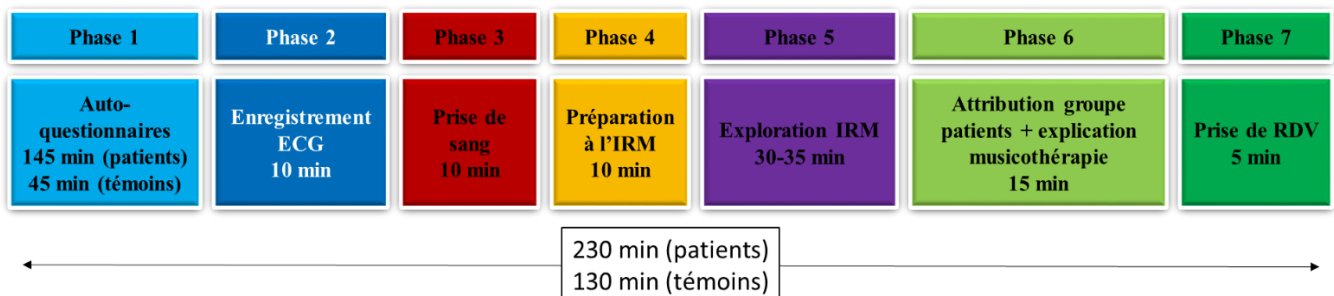


Figure 54: décomposition d'une visite type

2.5. Variables étudiées

2.5.1. Variables psychologiques et psychopathologiques

2.5.1.1. Échelles de diagnostic du TSPT

- Clinician-Administered PTSD Scale pour le DSM-5 (CAPS-5). La CAPS est un instrument de référence d'évaluation du TSPT. L'administration est basée sur l'identification préalable d'un événement traumatique index pour l'évaluation des symptômes. La CAPS-5 est un entretien clinique structuré de 30 items qui permet de diagnostiquer un TSPT actuel (dernier mois), un TSPT sur la vie, et d'évaluer les symptômes du TSPT lors de la dernière semaine ou du dernier mois (Weathers et al. 2013a). En plus des 20 symptômes du TSPT du DSM-5, les questions permettent d'évaluer la durée des symptômes, la détresse subjective, l'impact des symptômes sur le fonctionnement social et occupationnel, le changement des symptômes dans le temps, la validité de la réponse, la sévérité du TSPT, et les spécifications du sous-type dissociatif (dépersonnalisation et déréalisation).

La cotation de la sévérité des symptômes au CAPS-5 est basée sur la fréquence et l'intensité des symptômes. Le clinicien combine l'information quant à la fréquence et à l'intensité pour créer un score unique de sévérité. Selon l'item, la fréquence est cotée selon le nombre d'occurrences (nombre de fois au cours du dernier mois) ou selon le pourcentage de temps (durée au cours du dernier mois). L'intensité est cotée selon une échelle en 4 points : Minimale, Clairement Présente, Prononcée et Extrême. L'intensité et la sévérité sont des concepts reliés, mais différents. L'intensité réfère à la force d'une occurrence typique d'un symptôme. La sévérité réfère au poids total d'un symptôme lors d'une certaine période, et représente une combinaison de l'intensité et de la fréquence. Pour chaque symptôme, des questions standardisées et des scores sont fournis. La CAPS doit être administrée par un clinicien ou des chercheurs cliniciens avec une connaissance pratique du TSPT, mais peut aussi être administrée par d'autres professionnels entraînés. La durée d'administration est de 45-60 minutes.

Pour chaque item, une cotation en 5 points est proposée pour évaluer la sévérité : Absent, Léger/sous le seuil, Modéré/au seuil, Sévère/élevé, Extrême/incapacitant. Le clinicien doit établir que, non seulement un symptôme rencontre le critère du DSM-5 au plan phénoménologique, mais est aussi fonctionnellement relié à l'évènement traumatique de référence. Les items 1-8 et 10 (reviviscence, évitement délibéré, amnésie et blâme) de la CAPS-5 sont liés à l'évènement traumatique index de manière inhérente. Le score total de la sévérité des symptômes de la CAPS-5 est calculé en additionnant les cotes de sévérité des items 1-20. Les scores de sévérité pour les deux symptômes dissociatifs (items 29 et 30) ne doivent pas être inclus dans le calcul du score total de la sévérité des symptômes au CAPS-5. De même, les scores de la sévérité des symptômes des clusters sont calculés en additionnant les cotes de sévérité des items d'un cluster donné : Critère B (items 1-5), critère C (items 6-7), critère D (items 8-14) et critère E (items 15-20). Un score de dissociation peut être calculé en additionnant les cotes de sévérité des items 19 et 20. Un diagnostic de TSPT est déterminé, dans un premier temps, en dichotomisant chaque symptôme comme étant "présent" ou "absent", puis en suivant la règle diagnostique du DSM-5. Un

symptôme est considéré présent si son score de sévérité est coté “2 = Modéré/au-seuil” ou plus. En sus, les items 9 et 11-20 possèdent le prérequis d’être reliés à l’évènement traumatique de référence selon une cote “Définitif” ou “Probable”.

- Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) : La MINI est un entretien structuré utilisé en recherche afin de diagnostiquer les troubles psychiatriques selon les classifications DSM IV et CIM-10. La passation de cette échelle de référence est de 15 minutes (Sheehan et coll, 1998).

2.5.1.2. Échelles cliniques et de qualité de vie du TSPT

- Post-Traumatic Stress Disorder Checklist pour le DSM-5 (PCL-5). La PCL-5 est un auto-questionnaire à 20 items représentant les symptômes diagnostiques du TSPT du DSM-5 cotés par le sujet sur une échelle de 0 (pas du tout) à 4 (extrêmement) en ce qui concerne le dernier mois (Blevins, Weathers et al. 2015). Cette échelle de référence est validée en français (Ashbaugh, Houle-Johnson et al. 2016). Les items peuvent être regroupés en 4 sous-échelles correspondant aux 4 dimensions du TSPT : la répétition (items 1 à 5), l’évitement persistant (items 6 et 7), les altérations négatives des cognitions et de l’humeur (items 8 à 14), et les altérations marquées de l’éveil et de la réactivité (items 15 à 20). Les scores de la PCL-5 varient entre 0 et 80.
- Il n’existe pas de questionnaire d’évaluation de la qualité de vie spécifique au TSPT. Nous avons donc fait le choix d’utiliser l’échelle de santé mentale positive de Keyes (Keyes, Wissing et al. 2008). Cette échelle comprend 14 items avec une cotation de 0 à 5. Elle permet de quantifier la qualité de vie sociale, affective et psychologique.

2.5.1.3. Échelles évaluant les comorbidités psychiatriques

- Hopkins Symptom Checklist (HSCL-25). La HSCL-25 est un questionnaire d’auto-évaluation sur l’existence et la sévérité de symptômes d’anxiété et de dépression durant la semaine précédant le test (Guelfi, Barthelet et al. 1984, Sandanger, Moum et al. 1999). C’est un questionnaire syndromique. Elle est aussi utilisée pour identifier et quantifier un état anxio-dépressif en soins primaires. Elle inclut 25 items, 10 items sur l’anxiété et 15 items sur la dépression.
- La version française du Pittsburgh Sleep Quality Index Addendum for posttraumatic stress disorder (PSQI- A) est une échelle dérivée de l’échelle PSQI, qui est la seule à explorer de façon spécifique les troubles du sommeil dans le TSPT. Cet auto-questionnaire de 7 items créé par Germain et coll en 2005 est depuis peu disponible en version française (Ait-Aoudia, Levy et al. 2013). Il recherche la fréquence des éléments cliniques suivants :
 - Bouffées de chaleur
 - Sentiment d'anxiété ou de nervosité générale
 - Présence de souvenirs ou de cauchemars se rapportant à l'évènement traumatique
 - Anxiété ou attaque de panique sans rapport avec l'évènement traumatique

- Présence de cauchemars sans rapport avec l'évènement traumatique
- Présence de terreurs ou hurlements nocturnes sans réveils complets
- Présence d'épisodes "d'action" pendant les rêves où le sujet a l'impression de donner des coups de pied, de poings, de courir ou de crier.

Chaque item est coté par le participant de 0 à 3, un score total supérieur à 4 est fortement évocateur d'un ESPT chez le sujet. Cette échelle présente de bonnes caractéristiques psychométriques (sensibilité : 94 %, spécificité : 82 %, valeur prédictive positive : 93 %) (Germain, Hall et al. 2005).

2.5.1.4. Questionnaires évaluant la présence de troubles cognitifs

- La vivacité des images mentales représente un trait cognitif qui permet d'atténuer l'influence des distracteurs environnementaux et favorise ainsi la flexibilité mentale (Santarpia, Blanchet et al. 2008). Le questionnaire Vividness of Visual Imagery Questionnaire (VVIQ) explore un aspect particulier de l'image mentale, à savoir la capacité qu'a l'individu à construire des représentations mentales qui soient le plus proche de la réalité. Le questionnaire auquel nous avons eu recours est une traduction non validée en langue française de sa version originale (Marks D. 1973). Il est composé de 16 items qui se rapportent à quatre situations perceptives distinctes (le visage d'un(e) ami(e), un lever de soleil, un magasin où l'on va régulièrement et un paysage de campagne). L'auto-évaluation de la qualité de la représentation mentale se fait dans deux modalités : 1) les yeux ouverts puis 2) les yeux fermés. Plus le score est élevé, plus la vivacité et la qualité de l'imagerie mentale sont de qualité.
- Les signes neurologiques doux (SND) sont définis par quatre caractéristiques principales. Premièrement, ces signes n'ont actuellement pas de valeur localisatrice. De ce fait, ils ne sont donc pas pathognomoniques d'une atteinte focalisée du système nerveux. Secondement, ils sont légers, ce qui les rend difficiles à actualiser. Troisièmement, ils sont intermittents. Repérés à un premier examen, ils peuvent disparaître au cours du second et réapparaître lors d'un troisième. Cette caractéristique s'explique sûrement par leur très grande sensibilité au milieu. Et enfin, ces signes suggèrent une neuropathie d'ordre supérieur, c'est-à-dire qu'ils ont une signification neurologique. L'échelle psychomotrice des signes neurologiques doux a été créée en 2013 par deux étudiantes en psychomotricité dans le cadre de leur mémoire (Marionneau A. & Servant M.-L., 2013). Le but recherché était de développer un outil novateur et fiable pour l'examen psychomoteur des signes neurologiques doux. Pour cela, elles ont conçu l'outil à l'aide de diverses échelles déjà existantes. C'est à partir de celles-ci qu'elles ont tiré 30 différents items. (Bellon, A., 2015)

2.5.1.5. Questionnaires explorant les facteurs de risques ou de protection vis-à-vis du TSPT

- Questionnaire de Pleine-conscience : Le Freiburg Mindfulness Inventory (FMI) (Walach, Buchheld et al. 2006, Trousselard, Steiler et al. 2010).

- Questionnaire de conscience intéroceptive : Multi-dimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA) (Mehling, Price et al. 2012).
- Les capacités de résilience du sujet seront mesurées avec l'échelle Dispositional Resilience Scale (DRS – 15) Short (Bartone 2007). Les 15 items explorent 3 sous-dimensions de la résilience : le contrôle, le défi et l'engagement.
- Le style d'attachement sera évalué par le questionnaire The Relationship Questionnaire (RQ) (Bartholomew and Horowitz 1991), à l'aide de 4 items.
- Nous rechercherons la présence de traumatismes dans l'enfance avec le Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) (Bernstein, Fink et al. 1994). Cette échelle mesure les maltraitances en les divisant en 5 items : maltraitance émotionnelle, maltraitance physique, abus sexuel, négligence physique et émotionnelle, dénis des abus.

2.5.1.6. Les stratégies de régulations émotionnelles

- La Cognitive Emotion Regulation Questionnaire (CERQ) (Garnefski, Kraaij et al. 2001). Cet auto-questionnaire évalue les stratégies de régulation émotionnelle et de coping.
- Le questionnaire d'activation-désactivation de Thayer évalue le niveau de vigilance et de réactivité d'un sujet (Thayer 1986). Les variables dérivées correspondent aux axes d'activation et de désactivation.

Pour les patients, l'ensemble des quatre types de questionnaires sera rempli ; les témoins rempliront les échelles explorant les facteurs de risques ou de protection vis-à-vis du TSPT et les échelles émotionnelles.

Le total des items des auto-questionnaires pour les patients de 184 items soit 45 min à 1h et de 126 soit 30 à 45 min pour les témoins ; auxquels il faut rajouter 3 hétéro-questionnaires : CAPS, MINI, SND pour une durée totale de 1h30.

2.5.2. Physiologie

L'activité cardiaque est enregistrée à l'aide du système ECG Codesna, Physioner®. À la différence de l'étude sur la mindfulness, la durée de l'enregistrement a été portée à 10 minutes afin d'augmenter le nombre de points du signal VRC. Ainsi nous espérons améliorer la précision de nos mesures habituelles (SDNN, RMSSD, psd_vlf, psd_lf, psd_hf), augmenter la valeur d'échelle maximale des analyses d'entropies à échelles multiples (RCMSE et RCMFE) et élargir nos analyses non-linéaires (Exposant de Lyapunov et MFDFA).

2.5.3. Neuro-imagerie

2.5.3.1. Protocole IRM

Nous reprenons ici le matériel et le protocole d'imagerie utilisé dans le cadre de l'étude sur la Mindfulness. Notre scanner est toujours une IRM 3T Signa Architect de chez General Electric (GE), associée à la même antenne tête 48 canaux.

Notre protocole IRM reste constitué de 2 parties :

- Imagerie anatomique standard afin de contrôler l'absence de pathologies et de traces d'un éventuel traumatisme crânien : séquences 3D-T1, 3D-T2 et 3D-SWI.
- Imagerie pour l'exploration neuro-fonctionnelle et la recherche en neuroanatomie : 2 séquences BOLD, 1 DTI-HARDI, FGATIR.

Cette dernière partie a fait l'objet, en étroite collaboration avec Mme Pujol (Clinical Scientist MR chez GE), d'un long travail d'optimisation des séquences neuro-fonctionnelles d'origine et à l'introduction d'une nouvelle séquence (uniquement accessible par le biais du partenariat de recherche entre GE et le service de Neuroradiologie) de neuroanatomie.

Compte tenu de l'allongement de la durée du protocole d'imagerie dû à l'ajout de 2 séquences, nous avons cherché à réduire le temps d'acquisition de la séquence de tenseur de diffusion (DTI-HARDI). Notre choix s'est tourné vers l'utilisation de l'accélération par hyperbande (imagerie multicoupe simultanée) disponible depuis peu. Après avoir testé l'impact de l'hyperbande de facteurs 2 et 3 sur la qualité des images et du résultat de l'analyse tractographique (BrainAnalyse), notre choix s'est tourné vers un facteur 2. Ainsi le temps d'acquisition passe d'environ 15 minutes à 8 min 36s, et cela sans modifier les autres paramètres de la séquence.

La séquence BOLD originellement utilisée pour notre exploration de l'activité cérébrale au repos (EPI : 42 volumes, temps de répétition [TR] = 5000 ms, temps d'écho [TE] = 35,0 ms, angle de basculement = 90 °, FOV = 256 * 256, matrice d'image = 96 * 128, taille de pixel = 2,7 * 2 mm², épaisseur de tranche = 2 mm, 72 coupes axiales sans espace d'intersection) a été conservée puisque déjà optimisée pour le logiciel BrainAnalyst. Cependant, dans une volonté d'être en mesure de réaliser des analyses classiques de connectivité fonctionnelle avec des paramètres d'acquisition en adéquation avec les recommandations présentes dans la littérature, nous avons créé une copie optimisée de la séquence précédente. Les paramètres de la 2nde séquence BOLD sont donc : 122 volumes, temps de répétition [TR] = 2600 ms, temps d'écho [TE] = 35,0 ms, accélération hyperbande = 2, angle de basculement = 90 °, FOV = 256 * 256, matrice d'image = 104 * 104, taille de pixel = 2,5 * 2,5 mm², épaisseur de tranche = 2,5 mm, 60 coupes axiales.

Notre désir d'innovation et d'optimisation de notre protocole d'IRM, nous a conduit à nous intéresser à l'IRM-fonctionnelle à écho multiple (MEPI). Cette séquence comparable à la photographie HDR, permet d'imager le signal BOLD du cerveau avec 3 temps d'écho différents et ainsi obtenir le maximum de signal possible dans chaque région (Fernandez et al. 2017; Fernandez et Yang, s. d.). Cette séquence, développée chez GE par Brice Fernandez, nous a été

rendue disponible en version hyperband à l'été 2019. Cependant plusieurs limitations matérielles (puissance des gradients), techniques (recombinaison des images) et administratives (changement de version logicielle de l'IRM en septembre 2019) nous ont obligés à nous replier sur la séquence BOLD classique (mono-écho). Nous restons cependant persuadés que cette séquence représente l'avenir de l'exploration fonctionnelle par IRM et que les améliorations matérielles en cours permettront, dans un futur proche, une utilisation sur les machines destinées à la pratique clinique avec des paramètres d'acquisition plus proches de ceux utilisés avec les séquences classiques.

Enfin, un travail de recherche a été mené afin de pouvoir imager des structures sous-corticales impliquées dans le TSPT telles que le Locus Coeruleus.

2.5.3.2. Imagerie du Locus Coeruleus

Du fait de leur taille et de leur environnement essentiellement composé de substance blanche, ces structures ne sont pas visibles sur des séquences T1 ou T2 classique, le signal de la substance blanche fortement dominant occulte complètement celui des structures. Après revue de la littérature, deux techniques d'IRM ont retenu notre attention. La première est la séquence FGATIR (Fast Gray Matter Acquisition T1 Inversion Recovery), la seconde est la séquence NM-MRI (Neuromelanin detection by magnetic resonance imaging).

La séquence FGATIR a été développée par (Sudhyadhom et al. 2009) afin de répondre à la nécessité d'améliorer la précision de localisation des noyaux sous-corticaux (noyaux rouges, substantia nigra, etc.) en vue d'une stimulation électrique profonde. La séquence FGATIR est issue de la modification d'une séquence MP-RAGE classique. Elle repose sur l'utilisation d'une impulsion de saturation de 180° lors de la pré-impulsion d'inversion, permettant à la magnétisation de devenir négative et par conséquent d'augmenter la plage de contraste T1 possible. Les auteurs ont réglé le temps d'inversion (TI) à environ 400 ms afin d'annuler le signal de matière blanche. De plus, l'utilisation d'un temps d'inversion court conduit à l'inversion de contraste de certaines régions par rapport au signal T1 standard ; par exemple, le signal du liquide céphalo-rachidien (LCR) normalement sombre devient clair. Les analyses quantitatives menées par les auteurs ont montré que la séquence FGATIR permettait d'obtenir une augmentation significative du contraste entre l'ensemble des structures d'intérêt et leurs environnements respectifs, en comparaison aux séquences MP-RAGE (T1-w) et FLAIR (T2-w).

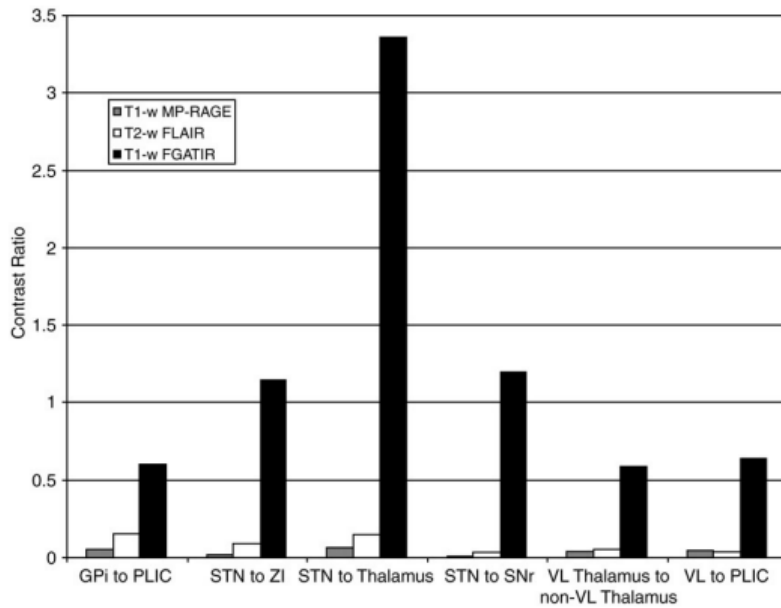


Figure 55: Ratio de contraste inter-régional des structures d'intérêts en fonctions des 3 séquences, (Sudhyadhom et al. 2009).

Bien que cette séquence n'ait pas pour but initial d'imager le LC, (Sullan et al. 2014) ont utilisé cette séquence comme support pour segmenter ce dernier chez des patients traumatisés crâniens et des sujets contrôles sains. Grâce à cette séquence et les mesures de volumes du LC, les auteurs ont pu mettre en évidence une corrélation significative entre la réduction du volume du LC et la baisse de la qualité de sommeil chez les vétérans. La méthodologie issue de cette étude sera utilisée comme point de repère afin de réaliser des analyses similaires chez les TSPT.

La neuromélanine (NM) est un pigment noir présent dans différents types de neurones et plus particulièrement au sein des neurones dopaminergiques de la substantia nigra pars compacta (SNc) et des neurones noradrénergiques du LC, où sa concentration est importante (Zecca et al. 2002; 2004). La maladie de Parkinson étant associée à une baisse de NM, la séquence NM-MRI a donc attiré l'attention en tant que méthode pouvant permettre, in-vivo, une évaluation qualitative et quantitative de la NM et ainsi aider à la caractérisation de la maladie (Trujillo et al. 2017). La littérature rapporte 2 méthodes pour obtenir la NM-MRI, la première est une pondération T₁ en turbo-spin-écho (TSE) et qui utilise des effets de transfert de magnétisation (TM) accidentels (Langley et al. 2017), la seconde utilise un contraste de TM obtenu à l'aide d'une séquence d'écho de gradient (GRE) (X. Chen et al. 2014). Les deux méthodes permettent d'avoir un contraste notable entre la SNc, le LC et les tissus environnants.

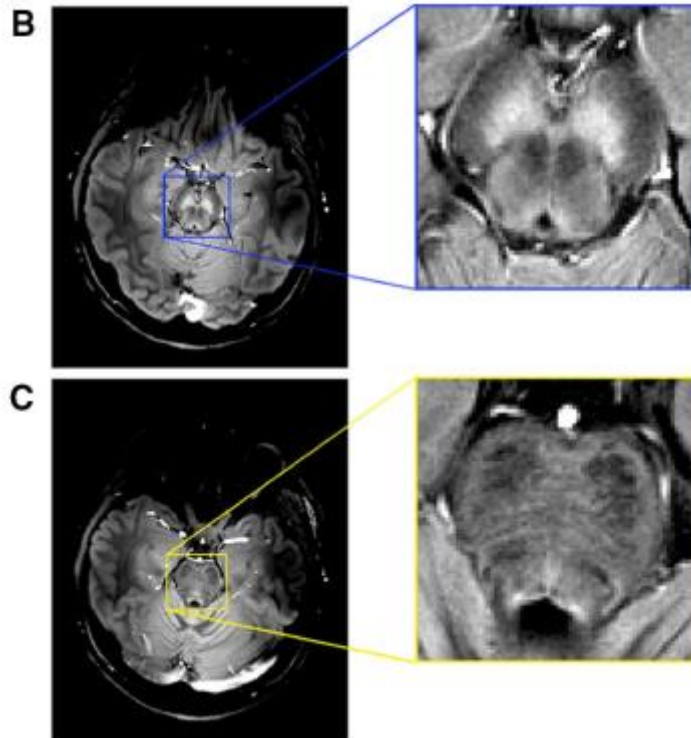


Figure 56: La SNc (B) et le LC (C) en vue axiale par NM-MRI, les structures apparaissent en hypersignal (Langley et al. 2017)

Nous avons effectué diverses acquisitions dans le but d'obtenir une image permettant d'identifier visuellement le LC en vue d'une segmentation et d'une analyse volumétrique de ce dernier. Nous avons donc testé la séquence FGATIR avec diverses tailles de voxel et temps de récupération (TR), la NM-MRI en configuration GRE et SE. Les essais réalisés sur les séquences de NM-MRI n'ont pas été concluants : la séquence en SE durait plus de 10min et son paramétrage s'est avéré infructueux, la séquence GRE durait plus de 7min et le résultat final était assez médiocre. De plus les 2 séquences étaient en 2D avec des pixels de $0,5 \times 0,5 \text{ mm}$ et 14 coupes axiales de 3mm acquises. En comparaison, la séquence FGATIR a révélé être de bien meilleure qualité et permettant d'identifier plus facilement le LC, avec une acquisition en 3D-T₁ et une durée plus courte (paramètre important compte tenu de la population d'étude).

Le choix final des paramètres de la séquence sont les suivants : voxel = 1 mm^3 iso, 272 coupes axiales, [TI] = 410 ms, [TR] = 2200 ms, FOV = $256 \times 256 \text{ mm}$, temps d'acquisition = 6 min 44s.

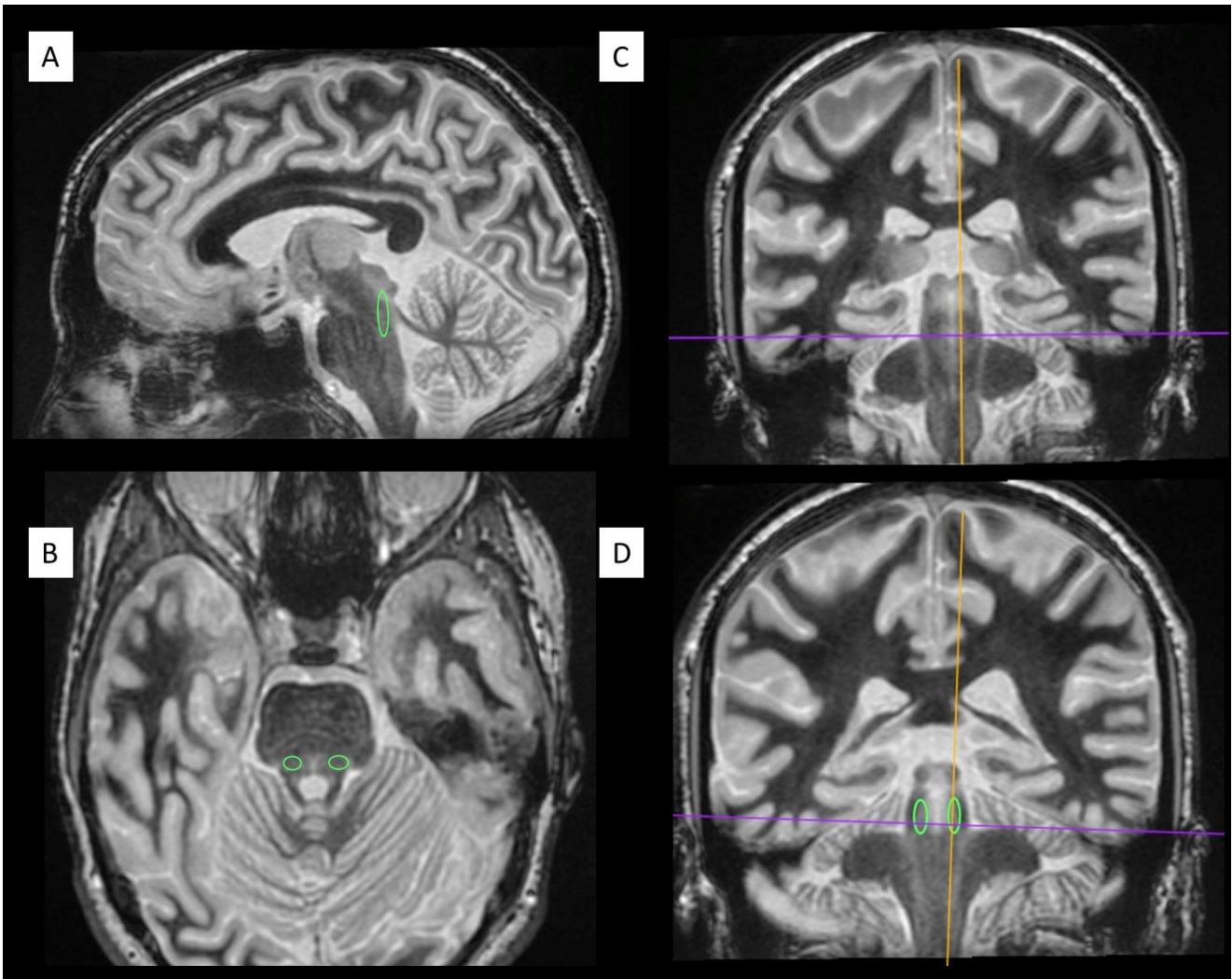


Figure 57: Séquence FGATIR centrée sur le LC et ROI approximatif dans les 3 plans (A) Sagittal, (B) Axial, (C et D) Coronal

3. Point d'avancée de l'étude

L'étude a débuté fin 2019. Actuellement 5 sujets TSPT ont été inclus et randomisés dans un des groupes MT et LA. Tous les sujets inclus ont réalisé la session 2 de l'étude TRACER, témoignant de la faisabilité du protocole. Les deux sujets TSPT randomisés dans le groupe MT ont reporté une forte appréciation de la musicothérapie.

La crise sanitaire actuelle ralentit l'inclusion des sujets, mais l'étude se poursuit. Aucune analyse statistique préliminaire ne sera effectuée, celle-ci pourrait entraîner des biais.

La récente lecture des travaux de (Riganello et al. 2018) a suscité un intérêt méthodologique afin de mieux étudier l'interaction entre SNA et SNC, par le biais de l'enregistrement ECG durant l'examen IRM et l'utilisation de l'entropie cardiaque dans l'analyse de la connectivité. Nous essaierons donc prochainement de reproduire cette méthodologie.

Discussion générale

1. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS	204
2. RÉGULATION ÉMOTIONNELLE ET ENTROPIE	206
3. LIMITES DU TRAVAIL	210
4. DIFFICULTÉ DES RECHERCHES TRANSDISCIPLINAIRES	211

1. Résumé des résultats

Le travail mené dans le cadre de cette thèse visait initialement à étudier (i) les mécanismes de dérégulation émotionnelle dans le TSPT afin de caractériser des biomarqueurs de sévérité et (ii) la disposition mindful en tant que facteur protecteur. Ce double regard mécanistique et différentiel s'inscrivait dans le besoin d'améliorer le pronostic, mais aussi de suivre les bénéfices thérapeutiques des traitements utilisés dans cette pathologie. En raison de multiples contraintes matérielles, administratives et sanitaires, prévues et non prévisibles, nous avons fait le choix d'élargir le champ de nos recherches en étudiant, essentiellement chez le sujet sain, divers aspects de notre thématique de recherche. Ce travail s'inscrit dans le domaine de la physique médicale appliquée aux neurosciences et plus particulièrement à la neuropsychiatrie et la neuropsychologie. Nous nous sommes attachés à caractériser le fonctionnement psycho-cognitif particulier qu'est la disposition mindful au niveau du système nerveux central et autonome, mais également à étudier comment des interventions basées sur la relaxation (une séance de relaxation) pouvaient améliorer l'état psychophysiologique en fonction de la disposition mindful. Les marqueurs classiques extraient du SNC et du SNA, à travers l'analyse respective du signal cérébral (IRM-f) et du signal cardiaque (ECG-VRC), ont été associés à des marqueurs innovants (connectivité cérébrale pseudo-effective) et émergents (entropie du signal VRC). Ce travail interdisciplinaire repose donc sur une approche fonctionnelle intégrative du sujet sain ciblant des questions articulées autour du TSPT et de sa problématique de dysrégulation émotionnelle.

Notre premier protocole, ASPIRE, avait pour but d'étudier, chez le sujet sain adulte, la relaxation par électrophysiologie (EEG, ECG, EMG) et psychométrie. Pour cela, nous avons testé trois modalités (relaxation musculaire par chaise « 0-G », sieste guidée, musicothérapie) et comparées à un repos physiologique ; chaque séance étant séparée d'une durée minimum de 15 jours. Elle a permis dans un premier temps de faire émerger 2 profils psychologiques différents issus de la combinaison des données d'anxiété et de pleine conscience. Du fait des différences psychométriques et de l'absence de différences physiologiques entre ces profils, ces derniers ont pu être utilisés comme base de travail afin de comparer les effets de chaque modalité de relaxation sur nos sujets. Bien que nous n'ayons pas été en mesure de montrer une différence significative, en termes de bénéfices, entre les modalités de relaxations ; nous avons cependant pu constater que les sujets ayant un profil de vulnérabilité psychologique obtenaient un bénéfice plus important, à la fois psychologique et physiologique, d'une séance de relaxation, et ce quelle que soit la modalité de relaxation.

Si le premier protocole était pleinement prévu dans le plan de thèse et était en lien direct avec le sujet original, le second protocole a été planifié et réalisé pour faire face à la situation de lenteur administrative dans laquelle nous nous trouvions avec le protocole TRACER.

Un protocole associant neuro-imagerie, électrophysiologie et psychométrie a donc été mis au point afin d'explorer le concept de disposition mindful. L'originalité de notre recherche

reposait, bien sûr, sur l'approche multimodale, mais également sur la confrontation d'un modèle métacognitif de la DM proposé dans la littérature et les réseaux de connectivité pseudo-effective (technique originale développée par D. Ducreux et basée sur la fusion des données de connectivité fonctionnelle et structurelle). Le lien protecteur qui se confirme dans la littérature entre la disposition mindful et le TSPT, justifie pleinement cette approche expérimentale dans le cadre de ce travail de thèse. Les données expérimentales ont abouti à deux réflexions distinctes, d'une part la caractérisation par neuro-imagerie et psychométrie de la disposition mindful et d'autre part, les données physiologiques qui ont permis une comparaison du biosignal cardiaque entre le sujet sain et le sujet TSPT.

Tout d'abord l'analyse des données de neuro-imagerie a permis de montrer l'absence d'anomalies cérébrales et de dysfonctionnement neurologique. Nous avons également constaté qu'une haute disposition mindful avait tendance à être associée à une meilleure gestion des ressources neuropsychologiques et qu'elle était caractérisée par une intégration corps-esprit plus forte. Cette intégration est soulignée sur le plan psychologique par un renforcement des compétences intéroceptives, mais n'est pas renforcée par des différences neurofonctionnelles dans le réseau du CAN. Les données pointent par ailleurs une réduction de la connectivité fonctionnelle au sein du cervelet et du gyrus paracingulaire chez les sujets hauts mindful. Au regard des données de la littérature s'attachant à mieux appréhender les caractéristiques neurofonctionnelles de la vulnérabilité aux maladies psychiatriques, ce résultat pourrait suggérer un caractère protecteur de la haute disposition mindful associé à une moindre connectivité du cervelet et du gyrus paracingulaire au repos. Ces résultats demandent à être explorés dans le TSPT, et ce en fonction de la disposition mindful des patients, d'autant plus que des données récentes pointent l'activité des régions cérébelleuses comme un biomarqueur de sévérité du TSPT.

Notre étude psychophysiological a tout d'abord renforcé les différences de conscience intéroceptive constatées précédemment entre les sujets à haute et basse disposition mindful. Toutefois, il semblerait que la haute disposition mindful ne soit pas caractérisée, au repos, par un fonctionnement physiologique particulier, chez le sujet sain comme chez le sujet TSPT. Nous avons pu constater qu'un score bas d'hypervigilance était associé à un haut score de mindfulness-présence et un haut niveau d'évitement. Ces résultats suggèrent qu'il est nécessaire de prendre en compte les caractéristiques du fonctionnement mindful séparément pour mieux décrire les relations entre la pathologie et le fonctionnement mindful ; notamment, une analyse des interactions causales des variables de psychométrie permettrait d'identifier plus précisément les interactions entre la mindfulness et la symptomatologie du TSPT. Enfin, la caractérisation physiologique du TSPT, par le biais d'une analyse comparative témoins sains non exposés vs patients, a montré des résultats allant dans le même sens que la majorité de ceux présents dans la littérature. L'introduction de l'analyse non-linéaire du signal VRC des sujets TSPT par entropie semble à ce jour très récente et n'avoir jamais été utilisé pour une analyse comparative. Nous ne pouvons que supposer d'un possible lien entre la perte de complexité du signal VRC et les difficultés d'adaptation des patients face à l'impermanence de leur environnement. Cependant, la comparaison entre sujets trauma-exposés sans TSPT et sujets trauma-exposés avec TSPT, pourrait apporter des résultats éclairants.

2. Régulation émotionnelle et entropie

Ce travail apporte des éléments principaux de discussion pour mieux appréhender la régulation émotionnelle.

(Garnefski et al. 2002) décrit trois étapes de la régulation émotionnelle : (i) une régulation basée sur les changements physiologiques ; (ii) une régulation basée sur les processus implicites tels que la distorsion de la mémoire ou les biais d'attention sélective ; et (iii) une régulation basée sur des processus cognitifs conscients (tardifs).

La régulation basée sur les changements physiologiques participe à l'émergence de l'état mental du sujet en réponse à l'émotion induit par le contexte. Elle implique la qualité de l'intéroception. L'information intéroceptive, qui renseigne sur l'état physiologique interne, provient d'une grande diversité de récepteurs situés au niveau des organes périphériques. Il peut s'agir, par exemple, de mécanorécepteurs localisés dans les cellules myocardiques qui sont activées par les mouvements de contraction et de relaxation du muscle cardiaque (Armour et Ardell 2004), mais aussi des chémorécepteurs situés dans l'estomac qui renseignent sur le taux d'acidité du milieu gastrique (Mayer 2011). L'information sensorielle est transmise au système nerveux central par l'intermédiaire de deux voies principales, la voie lamina I et le nerf vague, selon que l'innervation relève respectivement du SNA sympathique ou parasympathique.

La régulation basée sur les processus implicites implique des biais de traitement attentionnel de l'information émotionnelle de type facilitation, désengagement ou évitement. Ces biais impliqueraient des biais attentionnels précoces (Rigoulot 2009). Il a ainsi été montré que des sujets anxieux orientaient plus rapidement leur attention vers des stimuli de valence émotionnelle menaçante que les sujets non anxieux. Cette orientation est associée à une activation des voies du stress plus importante. Ces biais émotionnels ne se limiteraient pas aux seuls stimuli menaçants, mais s'étendraient à toutes stimulations pourvues d'un degré d'activation.

La régulation consciente des émotions fait référence à la partie de la régulation des émotions concernant les processus cognitifs par lesquels les individus font avec leurs émotions pour garder un contrôle et/ou ne pas se laisser submerger par leurs émotions (Contardi et al. 2016). De nombreux modèles cognitifs ont été développés. Selon (Gross et Thompson 2007), la régulation émotionnelle se fait à différentes étapes au cours de l'apparition de l'émotion. Notamment, ils proposent de distinguer deux groupes de mécanismes cognitifs qui permettent de moduler les émotions. D'une part, les mécanismes centrés sur les antécédents de la réponse émotionnelle (avant que la réponse émotionnelle soit produite) et, d'autre part, ceux centrés sur la réponse émotionnelle en elle-même. Les premiers mécanismes incluent différents processus cognitifs (sélection de la situation, modification de la situation, déploiement de l'attention, réévaluation). Certaines sont considérées comme fonctionnelles, telles que l'acceptation, la planification et la réévaluation positive, tandis que d'autres sont considérées comme moins adaptatives telles que la rumination, la suppression, l'autoblâme et le catastrophisme. Les seconds mécanismes comprennent des processus de modulation de la réponse émotionnelle selon deux axes orthogonaux. Le premier axe correspond à la valence de l'émotion (plaisante/déplaisante) et le second concerne la régulation de l'intensité émotionnelle (augmentation/atténuation). De cette représentation découle quatre formes de régulation émotionnelle : (i) l'augmentation d'émotions

déplaisantes ; (ii) l'augmentation d'émotions plaisantes ; (iii) l'atténuation d'émotions déplaisantes ; (iv) l'atténuation d'émotions plaisantes. Il est licite de proposer que cette étape de la régulation émotionnelle soit en relation avec le méta-niveau du processus d'empathie de (Decety et Lamm 2006) en jouant un rôle dans la prise en compte de ses propres compétences mentales et du contexte général afin de réagir, ou non, aux états affectifs d'autrui.

Apparue au cours des années 1980, l'analyse non-linéaire des signaux (dynamiques) physiologiques a fait l'objet d'un large développement jusqu'à aujourd'hui. Initialement, il s'agissait de mieux comprendre et caractériser des signaux « normaux/sains ». Goldberger, s'interroge par exemple sur les propriétés dynamiques du rythme sinusal, « Le rythme sinusal "régulier" est-il vraiment régulier - a-t-il une échelle de temps caractéristique ? » (A. L. Goldberger et West 1987). Peu de temps après, les analyses non-linéaires ont été mises en application dans le domaine médical, amenant ainsi au constat d'un lien entre pathologie et modification des propriétés non-linéaires (régularité, complexité, dimension fractale, etc.) du signal. C'est finalement au cours de la dernière décennie que l'approche non-linéaire a été ouverte à l'étude du trouble psychisme-SNC-SNA, que cela soit dans le cadre d'un fonctionnement normal ou pathologique. Ainsi, il a été montré que les états mentaux pathologiques (troubles bipolaires et dépressifs) modulaient la complexité du signal de VRC sans en affecter l'amplitude (Valenza et al. 2014); que cette complexité était naturellement modulée par les phases de repos et de sommeil (Madalena Costa, Goldberger, et Peng 2005); mais également par le passage d'un état de repos à une situation de tâche cognitive, associée ou non à des facteurs stressants (Blons 2020). Ces éléments tendent à montrer que les propriétés non-linéaires du signal VRC sont non seulement influencées par la présence de pathologie cardio-vasculaire, mais également par l'adaptabilité du SNA face aux changements de l'environnement ; adaptabilité elle-même modulée par l'état neuropsychologique via les interconnexions SNC-SNA.

Dans le cadre du modèle proposé dans cette thèse, la qualité d'entropie pourrait participer à une meilleure régulation physiologique des émotions. Cependant, même si la variation de complexité du signal de la VRC semble être un bon candidat pour expliquer le lien entre la régulation émotionnelle et l'adaptabilité du SNA, il est nécessaire de rester prudent sur ces conclusions. En effet, l'entropie est avant toute chose une mesure de la non-linéarité d'un signal et non un index direct de la complexité physiologique ; Goldberger démontre justement qu'une augmentation de l'irrégularité du signal peut ne pas impliquer une augmentation de la complexité (Ary L Goldberger, Peng, et Lipsitz 2002).

L'évaluation de l'entropie demande à être déployée dans les études ultérieures afin de mieux appréhender son rôle dans les biais cognitifs et la régulation consciente de la régulation émotionnelle, tout en adoptant un protocole expérimental permettant le recours à d'autres analyses non-linéaires telles que l'analyse fractale et l'exposant de Lyapunov. Ces données permettront d'évaluer sa pertinence comme biomarqueurs de la qualité de la régulation émotionnelle et son implication comme facteurs de vulnérabilité et/ou de maintien pour enrichir le modèle transdiagnostique des psychopathologies.

Enfin, ce travail de thèse a permis de mieux comprendre les mécanismes neurologiques, psychologiques et physiologiques de la régulation émotionnelle par le biais de la relaxation et de la disposition *mindful* ; nous pouvons désormais aborder le TSPT avec un regard nouveau. Toutefois, cette thèse ne se limite pas à cet aspect clinique-neuropsychologique. Tout au long de ces quatre années de recherche, un important travail d'élargissement des connaissances et des compétences scientifiques a eu lieu dans le domaine de connectivité cérébrale, mais également de l'analyse du biosignal cardiaque et de la psychométrie, domaines jusque-là inconnus du fait de mon parcours universitaire axé sur la physique en général puis plus spécifiquement sur l'imagerie médicale. Fort de cette expérience, le protocole d'imagerie de TRACER a été optimisé afin d'être en mesure d'augmenter la précision de nos futures analyses de connectivité fonctionnelle et d'intégrer des analyses de morphométrie (VBM).

3. Approche différentielle de la régulation émotionnelle

Le travail expérimental, qu'il prenne pour sujet l'Homme ou les animaux, est essentiellement une approche générale : elle recherche des « lois » valables pour l'espèce humaine tout entière, voire pour l'ensemble des êtres vivants. Mais si l'on considère des groupes différents d'individus (les hommes et les femmes, par exemple), et même des individus différents, on s'aperçoit que tous les groupes, tous les individus, ne s'adaptent pas de façon identique à une même variation des conditions du milieu.

La psychologie dans le cadre de la psychologie différentielle, prend en compte depuis de longues années l'intérêt de considérer les individus dans leurs différences de fonctionnement psychologique. Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes volontairement inscrits dans une approche différentielle avec l'objectif d'enrichir cette approche des variables neurophysiologiques. Comme pour le stress, les connaissances sur la régulation émotionnelle gagneraient à l'identification d'un modèle conceptuel commun qui intègre les perspectives psychophysiologiques, avec un langage plus précis pour décrire les mesures de régulation émotionnelle.

Le cadre différentiel choisi est celui de la disposition *mindful* qui a été associé régulièrement avec de hautes compétences émotionnelles et des mécanismes neurophysiologiques d'adaptation aux contraintes. Ce cadre avait pour objectif d'apporter des éléments différentiels ciblant la qualité des interactions cœur-cerveau pour mieux appréhender la régulation émotionnelle. Force est de constater en premier lieu que les différences en fonction du niveau de pleine conscience sont retrouvées principalement sur le plan psychologique en termes d'état. Les sujets haut *mindful* ont une meilleure régulation émotionnelle consciente, associée à une intéroception de meilleure qualité et un état plus paisible (anxiété-état et activation-desactivation de Thayer).

La comparaison du fonctionnement neurophysiologique peine cependant au repos à isoler des profils neurophysiologiques associés au fonctionnement mindful. Certes, le choix des outils psychométriques utilisés comme celui du paradigme de repos pour le recueil des variables neurophysiologiques sont à discuter. Néanmoins, la littérature souligne la nécessité de prendre en compte la temporalité des phénomènes que les variables recueillies impliquent (Epel et al. 2018). Sur le plan psychométrique, la disposition mindful est décrite comme stable ; ce que nous retrouvons dans l'étude ASPIRE. Les variables physiologiques reflètent la moyenne de régulation du SNA au décours des 5 min d'enregistrement. Cette régulation traduit des temporalités différentes de régulations du SNA que les outils d'analyse du signal s'attachent à prendre en compte, comme en témoigne le développement des analyses d'entropie pour le signal cardiaque. Les données d'imagerie neurofonctionnelle au repos sont le produit de traitements multiples du signal prenant en compte des informations recueillies à différents moments de l'enregistrement. Les analyses réalisées en accord avec les méthodologies classiques (CONN) comme celles réalisées avec une approche innovante ne permettent pas d'identifier de profil neurofonctionnel probant du fonctionnement mindful au regard des différences ou tendances observées en termes de fatigabilité (BrainAnalyst) ou d'activations cérébelleuses et paracingulaires.

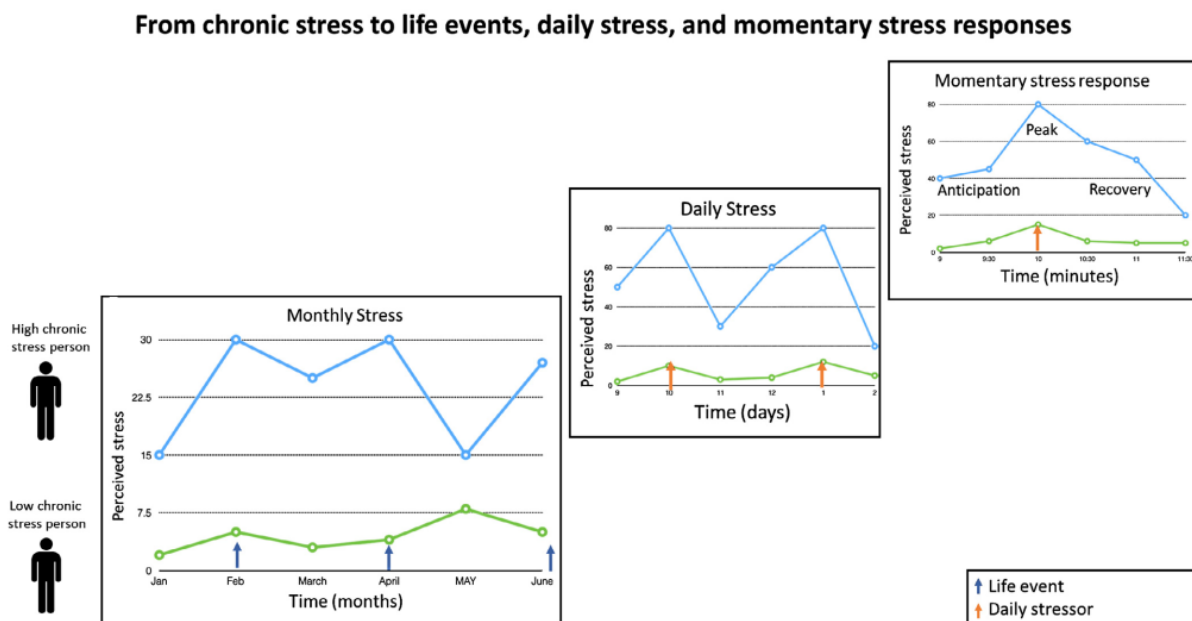


Figure 58: Cette figure décrit comment les différentes échelles de temps d'exposition aux stressseurs - mois, jour, moment - sont imbriquées les unes dans les autres. En bref, l'exposition chronique. (Epel et al. 2018).

L'ensemble de nos résultats ne permettent pas dans une approche différentielle d'apporter des éléments permettant d'établir une caractérisation de la régulation émotionnelle psychométrique, physiologique et neurofonctionnelle du fonctionnement mindful au repos.

4. Limites du travail

La partie expérimentale de ce travail de thèse a été marquée par un certain nombre de limites méthodologiques telles que la taille des cohortes étudiées, les modalités de regroupement des sujets différentes à chaque étude, le choix des paradigmes expérimentaux et des paramètres d'acquisition des données.

Concernant la taille des cohortes, la première étude n'a pas fait l'objet d'un calcul d'effectif dû à l'absence de données dans la littérature pour pouvoir le faire, nous avons donc fixé à 20 personnes, notre objectif de recrutement. Bien qu'un total de 24 sujets ait été recruté, les données de seulement 18 ont pu être exploitées. Pour la 2nde étude, un calcul d'effectif a bien eu lieu, mais celui-ci a été réalisé sur la base du recrutement de plusieurs groupes (sujets sains, psychotraumatisés non-TSPT, et TSPT) et n'était donc pas adapté au recrutement d'un unique groupe de sujets en vue de la création de sous-groupes.

Chacune des 3 études composant cette thèse a fait l'objet d'une procédure différente pour le regroupement des sujets. Bien que la 1^{ère} et la 3^{ème} étude aient utilisé la même procédure de clustering, les variables de classement étaient différentes afin de s'adapter au mieux à nos objectifs de recherche. La 2^{ème} étude quant à elle a utilisé un regroupement des sujets à partir de la médiane du score de disposition mindful, et ce, dans le but d'obtenir des groupes de même taille. Cette procédure a été utilisée en 1^{ère} intention dans la 3^{ème} étude, mais présentait une limite importante, celle de ne pas pouvoir classer les sujets ayant un score identique au score médian de la cohorte.

Comme mentionné précédemment, l'étude de la disposition mindful n'était pas le sujet initial de ce projet de thèse et ce changement de sujet a eu lieu après l'acquisition des données. Avec le recul, les résultats obtenus et au vu de la littérature, il nous semble évident que le paradigme de repos n'est pas adapté à l'étude de la disposition mindful et peut être plus généralement à l'étude de trait psychologique non pathologique, au sein d'une même population et sans protocole interventionnel (p. ex., programme d'entraînement à la méditation).

Enfin, nos paramètres d'acquisition que cela soit ceux d'IRM-f ou d'ECG, ont été choisis en fonction de ce qui existait précédemment et de ce qui était adapté aux projets d'analyses initiaux (connectivité pseudo-effective et analyses conventionnelles de la VRC). Conscient de ces limites techniques nous avons d'ores et déjà modifier le protocole expérimental de l'étude TRACER et de nouveaux ajustements/ajouts sont à l'étude afin d'améliorer la qualité des données recueillies et d'élargir le champ des possibles en termes d'analyses.

5. Difficulté des recherches transdisciplinaires

Ce travail a été conduit dans une approche visant à croiser plusieurs disciplines autour de la régulation émotionnelle. Il ambitionnait une approche transdisciplinaire plutôt que pluridisciplinaire ou interdisciplinaire. La transdisciplinarité se détache de la pluridisciplinarité et de l'interdisciplinarité par sa finalité. Elle sort en effet du cadre de la recherche disciplinaire pour chercher à répondre aux questions relatives à ce qui est à la fois entre les disciplines, à travers les différentes disciplines et au-delà de toute discipline. L'interdisciplinarité a pour ambition le transfert des méthodes d'une discipline à l'autre. On peut distinguer : (i) le degré d'application : par exemple au regard de ce travail, il s'agirait de considérer les méthodes utilisées de la fonctionnalité cérébrale appliquée à la médecine (logiciel BrainAnalyst) pour les transférées aux approches psycho-cognitives du fonctionnement mindful chez le sujet sain afin d'identifier des compétences émotionnelles susceptibles d'être entraînées ; (ii) un degré épistémologique : par exemple, le transfert des méthodes d'entropie dans le domaine de la variabilité cardiaque que propose la littérature. La pluridisciplinarité concerne elle l'étude d'un objet d'une seule et même discipline par plusieurs disciplines à la fois.

En réponse à ces définitions et comparaisons d'approche, Edgar Morin (Morin 1997) considère la transdisciplinarité comme une nécessité pour la recherche contemporaine en raison de l'évolution des contenus de la connaissance. Selon lui, il n'est plus désormais question d'accumuler des savoirs fragmentés – le rôle de la science serait alors de les compartimenter dans des disciplines bien délimitées – mais d'utiliser les connaissances les plus diverses pour construire un savoir scientifique réactif et pratique répondant aux problématiques complexes de nos contemporains (Kourilsky et Tellez 2002). Force est de constater que cette idée, généreuse et ambitieuse, reste difficile à mettre en œuvre tant les pièges relatifs à la transdisciplinarité sont importants. Le plus prégnant est certainement l'excès d'enthousiasme. En effet, il peut être séduisant pour le chercheur de se laisser entraîner dans la découverte de connaissances nouvelles au-delà de son seul domaine d'expertise. La transdisciplinarité apporte à celui qui souhaite s'y inscrire un plus grand éventail de moyens que n'en dispose le chercheur mono-disciplinaire, mais elle lui impose une rigueur sans failles dans sa finalité de par le choix initial et déterminant de l'objet et du terrain de recherche. Il peut être alors utile pour lui de confronter ses travaux non pas aux critiques de ses pairs (inexistants si l'on considère que le travail se dégage de tout ancrage disciplinaire), mais des spécialistes de chaque discipline dont il estime qu'elles ne peuvent répondre avec satisfaction à sa problématique ; le jury de ce travail sera en accord avec ce besoin, bien que finalement le travail réalisé soit à considérer davantage dans une tentative d'approche pluridisciplinaire que transdisciplinaire que visait son ambition première d'une étude de la régulation émotionnelle au niveau neurophysiologique en fonction de la disposition mindful appliquée à la maladie TSPT.

Conclusion

Au cours de ce travail doctoral, nous avons abordé la caractérisation de la régulation émotionnelle mêlant à la fois un double point de vue, interventionnel vs dispositionnel, et une approche systémique.

Notre but est désormais d'appliquer cette approche originale au trouble de stress post-traumatique, pathologique psychiatrique d'adaptation survenant à la suite d'un ou plusieurs traumatismes psychologiques et caractérisé, en partie, par un dysfonctionnement des processus de régulation émotionnelle.

En construisant progressivement notre problématique de thèse, nous avons fait l'hypothèse que la quantité d'informations obtenues par l'approche multimodale était supérieure à la somme des informations obtenues de façon indépendante par chaque modalité.

La psychométrie, domaine de recherche le plus éloigné de mon cursus de physicien, ouvre la porte à la subjectivité de l'Homme (émotions ressenties, conscience corporelle, perception de son environnement, trait de personnalité, etc.) de façon objective grâce à l'approche métrique.

La variabilité du rythme cardiaque, repose sur l'analyse d'un signal dérivé de l'ECG, nous donne accès à la régulation de la balance sympathovagale, équilibre dynamique entre le système sympathique et le système parasympathique. Bien que les approches temporelles et fréquentielles restent la norme, un important développement des analyses non-linéaires (entropie, chaos, fractale) a eu lieu au cours de la dernière décennie. Ces analyses, pleinement complémentaires des autres, viennent faire le lien entre la complexité du signal et la régulation de la balance sympathovagale.

La connectivité cérébrale, quant à elle, est multiple. Structurelle, elle permet d'établir une cartographie macroscopique des connexions inter-régionales via le réseau de fibres de la substance blanche. Fonctionnelle, elle donne accès au premier niveau de fonctionnement intégratif du cerveau à travers l'analyse de la synchronicité d'activation des régions. Effective, basée sur une approche causale, elle permet de préciser les connexions établies avec une analyse fonctionnelle. Enfin, la connectivité pseudo-effective, approche unique développée par le Dr Ducreux, permet de capturer le fonctionnement global du cerveau, à travers 408 réseaux, issus de la fusion des données fonctionnelles et structurelles.

En attendant que les conditions soient réunies pour débiter notre étude TRACER, nous avons participé à l'étude de la faisabilité de l'utilisation de l'échelle des signes neurologiques doux et avons montré son intérêt pour mieux caractériser les difficultés au quotidien des patients TSPT. Ce travail a fait l'objet d'une publication collective (Belrose et al. 2020) mais n'a pas été détaillé dans le manuscrit de thèse. Cette étude concourt néanmoins à renforcer l'intérêt des questions posées dans l'étude TRACER.

Après de très nombreux mois d'attente, TRACER, notre projet de recherche initiale sur le TSPT a pu finalement commencer au début de l'année 2020 ; malheureusement les difficultés ont continué à s'accumuler, en partie à cause de la crise sanitaire et de la répétition des confinements. À ce jour, nous avons inclus 4 patients TSPT (2 ont achevé le protocole, 1 perdu de vue après la 1^{ère} visite de suivi, 1 en cours) et 6 sujets contrôles sains. 3 patients recrutés récemment sont en attente de levée du confinement actuel pour réaliser le protocole. Malgré toutes les difficultés rencontrées, nous gardons cependant espoir d'inclure un plus grand nombre de patients en 2021 afin de mener à bien ce projet de recherche.

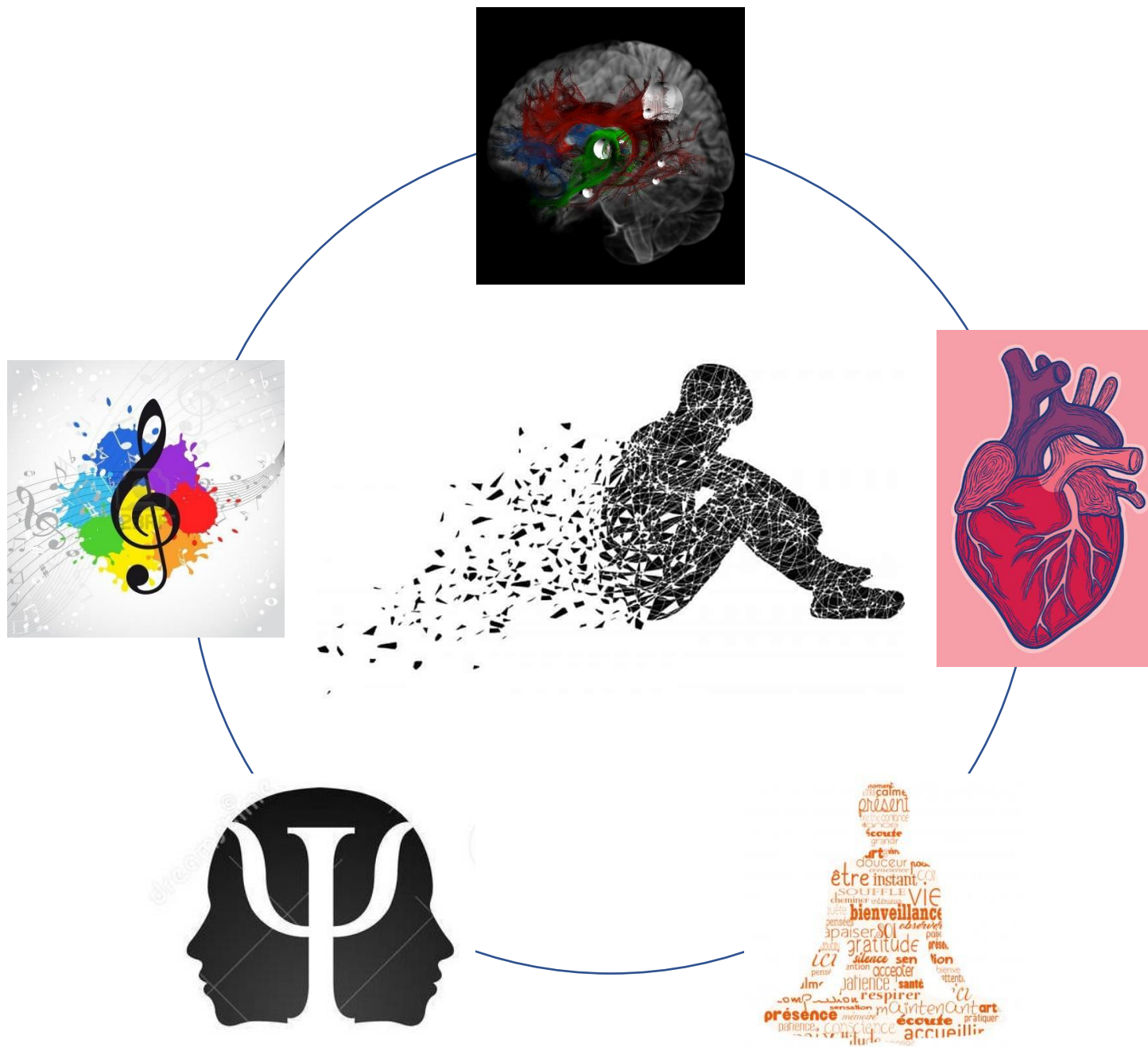


Figure 59: Cibles étudiées au cours de ce travail intégratif visant à explorer les relations entre la disposition mindful, les biomarqueurs périphériques et centraux de la régulation émotionnelle et l'intervention de musicothérapie pour pouvoir avancer dans la connaissance sur le TSPT et de sa prise en charge

Références bibliographiques

- Abbasi, Omid, Jürgen Dammers, Jorge Arrubla, Tracy Warbrick, Markus Butz, Irene Neuner, et N. Jon Shah. 2015. « Time-Frequency Analysis of Resting State and Evoked EEG Data Recorded at Higher Magnetic Fields up to 9.4T ». *Journal of Neuroscience Methods* 255 (novembre): 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.07.011>.
- Adamaszek, M., F. D'Agata, R. Ferrucci, C. Habas, S. Keulen, K. C. Kirkby, M. Leggio, et al. 2017. « Consensus Paper: Cerebellum and Emotion ». *The Cerebellum* 16 (2): 552-76. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0815-8>.
- Albo, Zimbul, Gonzalo Viana Di Prisco, Yonghong Chen, Govindan Rangarajan, Wilson Truccolo, Jianfeng Feng, Robert P. Vertes, et Mingzhou Ding. 2004. « Is Partial Coherence a Viable Technique for Identifying Generators of Neural Oscillations? » *Biological Cybernetics* 90 (5). <https://doi.org/10.1007/s00422-004-0475-5>.
- Aldao, Amelia, Susan Nolen-Hoeksema, et Susanne Schweizer. 2010. « Emotion-Regulation Strategies across Psychopathology: A Meta-Analytic Review ». *Clinical Psychology Review* 30 (2): 217-37. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.11.004>.
- Allen, Elena A., Eswar Damaraju, Sergey M. Plis, Erik B. Erhardt, Tom Eichele, et Vince D. Calhoun. 2014. « Tracking Whole-Brain Connectivity Dynamics in the Resting State ». *Cerebral Cortex* 24 (3): 663-76. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs352>.
- Amad, Ali, Joaquim Radua, Guillaume Vaiva, Steve CR Williams, et Thomas Fovet. 2019. « Similarities between Borderline Personality Disorder and Post Traumatic Stress Disorder: Evidence from Resting-State Meta-Analysis ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 105 (octobre): 52-59. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.018>.
- American Psychiatric Association, éd. 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association.
- « APA Dictionary of Psychology ». s. d. Consulté le 22 janvier 2020. <https://dictionary.apa.org/>.
- Appelhans, Bradley M., et Linda J. Luecken. 2006. « Heart Rate Variability as an Index of Regulated Emotional Responding ». *Review of General Psychology* 10 (3): 229-40. <https://doi.org/10.1037/1089-2680.10.3.229>.
- Armony, Jorge L., et Joseph E. Ledoux. 1997. « How the Brain Processes Emotional Information ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 821 (1): 259-70. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1997.tb48285.x>.
- Armour, J Andrew. 2003. « Neurocardiology », 21.
- Armour, J. Andrew, et Jeffrey L. Ardell, éd. 2004. *Basic and clinical neurocardiology*. New York: Oxford University Press.
- Arsigny, Vincent, Pierre Fillard, Xavier Pennec, et Nicholas Ayache. 2005. « Fast and Simple Calculus on Tensors in the Log-Euclidean Framework ». In *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2005*, édité par James S. Duncan et Guido Gerig, 3749:115-22. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/11566465_15.
- Ashbaugh, Andrea, Stephanie Houle-Johnson, Christophe Herbert, Wissam El-Hage, et Alain Brunet. 2016. « Psychometric Validation of the English and French Versions of the

- Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5) ». *PLOS ONE* 11 (octobre): e0161645. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161645>.
- Association ABC des psychotraumas, Frédéric Canini, Wissam El-Hage, et René Garcia. 2017. *Savoir pour soigner: le trouble de stress post-traumatique*.
- Azami, Hamed, Alberto Fernández, et Javier Escudero. 2017. « Refined Multiscale Fuzzy Entropy Based on Standard Deviation for Biomedical Signal Analysis ». *Medical & Biological Engineering & Computing* 55 (11): 2037-52. <https://doi.org/10.1007/s11517-017-1647-5>.
- Bandy, Carole L., Michael C. Dillbeck, Vincent Sezibera, Lian Taljaard, Mirah Wilks, David Shapiro, Jody de Reuck, et Richard Peycke. 2020. « Reduction of PTSD in South African University Students Using Transcendental Meditation Practice ». *Psychological Reports* 123 (3): 725-40. <https://doi.org/10.1177/0033294119828036>.
- Barrett, L. F., et Moshe Bar. 2009. « See it with feeling: affective predictions during object perception ». *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 364 (1521): 1325-34. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0312>.
- Bartone, Paul T. 1995. « A short hardiness scale ». WALTER REED ARMY INST OF RESEARCH WASHINGTON DC.
- . 1999. « Hardiness Protects Against War-Related Stress in Army Reserve Forces », 11.
- Beckers, Frank, Dirk Ramaekers, et Andre E Aubert. 2002. « Approximate Entropy of Heart Rate Variability: Validation of Methods and Application in Heart Failure », 6.
- Belrose, Célia. 2016. « Trouble de stress post-traumatique : analyser et comprendre le rétablissement pour optimiser la réinsertion. » These en préparation, Université de Lorraine. <http://www.theses.fr/s169040>.
- Belrose, Célia, Anais M. Duffaud, Frédéric Dutheil, Julie Trichereau, et Marion Trousselard. 2019. « Challenges Associated With the Civilian Reintegration of Soldiers With Chronic PTSD: A New Approach Integrating Psychological Resources and Values in Action Reappropriation ». *Frontiers in Psychiatry* 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00737>.
- Belrose, Célia, Anais Duffaud, Elsa Rakotoarison, Catherine Faget, Philippe Raynaud, Frédéric Dutheil, Léa Boyer, Jean-Baptiste Billaud, et Marion Trousselard. 2020. « Neurological Soft Signs and Post-Traumatic Stress Disorder: A Biomarker of Severity? » *Frontiers in Psychiatry* 11 (octobre): 533662. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.533662>.
- Bensimon, Moshe, Dorit Amir, et Yuval Wolf. 2008. « Drumming through Trauma: Music Therapy with Post-Traumatic Soldiers ». *The Arts in Psychotherapy* 35 (janvier): 34-48. <https://doi.org/10.1016/j.aip.2007.09.002>.
- Berger, William, Akhil Mehra, Maryann Lenoci, Thomas J. Metzler, Christian Otte, Gary Tarasovsky, Synthia H. Mellon, Owen M. Wolkowitz, Charles R. Marmar, et Thomas C. Neylan. 2010. « Serum Brain Derived Neurotrophic Factor Predicts Responses to Escitalopram in Chronic Posttraumatic Stress Disorder ». *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 34 (7): 1279-84. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.07.008>.
- Berkovich-Ohana, Aviva, Michal Harel, Avital Hahamy, Amos Arieli, et Rafael Malach. 2016. « Data for default network reduced functional connectivity in meditators, negatively correlated with meditation expertise ». *Data in Brief* 8 (septembre): 910-14. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2016.07.015>.

- Bernas, Antoine, Albert P. Aldenkamp, et Svitlana Zinger. 2018. « Wavelet Coherence-Based Classifier: A Resting-State Functional MRI Study on Neurodynamics in Adolescents with High-Functioning Autism ». *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 154 (février): 143-51. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2017.11.017>.
- Berntson, Gary G., J. Thomas Bigger, Dwain L. Eckberg, Paul Grossman, Peter G. Kaufmann, Marek Malik, Haikady N. Nagaraja, et al. 1997. « Heart Rate Variability: Origins, Methods, and Interpretive Caveats ». *Psychophysiology* 34 (6): 623-48. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x>.
- Biswal, Bharat, F. Zerrin Yetkin, Victor M. Haughton, et James S. Hyde. 1995. « Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-Planar Mri ». *Magnetic Resonance in Medicine* 34 (4): 537-41. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>.
- Blanaru, Monica, Boaz Bloch, Limor Vadas, Zahi Arnon, Naomi Ziv, Ilana Kremer, et Iris Haimov. 2012. « The effects of music relaxation and muscle relaxation techniques on sleep quality and emotional measures among individuals with posttraumatic stress disorder ». *Mental Illness* 4 (août): 13. <https://doi.org/10.4081/mi.2012.e13>.
- Blevins, Christy A., Frank W. Weathers, Margaret T. Davis, Tracy K. Witte, et Jessica L. Domino. 2015. « The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for *DSM-5* (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation: Posttraumatic Stress Disorder Checklist for *DSM-5* ». *Journal of Traumatic Stress* 28 (6): 489-98. <https://doi.org/10.1002/jts.22059>.
- Blons, Estelle. 2020. « Dynamiques individuelles et collectives de la complexité de signaux physiologiques en situation de stress induit ». <http://www.theses.fr/s202959>.
- Blons, Estelle, Laurent Arzac, Pierre Gilfriche, et Veronique Deschodt-Arsac. 2019. « Multiscale Entropy of Cardiac and Postural Control Reflects a Flexible Adaptation to a Cognitive Task ». *Entropy* 21 (10): 1024. <https://doi.org/10.3390/e21101024>.
- Blons, Estelle, Laurent M. Arzac, Pierre Gilfriche, Heather McLeod, Veronique Lespinet-Najib, Eric Grivel, et Veronique Deschodt-Arsac. 2019. « Alterations in Heart-Brain Interactions under Mild Stress during a Cognitive Task Are Reflected in Entropy of Heart Rate Dynamics ». *Scientific Reports* 9 (1): 18190. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54547-7>.
- Bohrer, R. E., et S. W. Porges. 1982. « The application of time-series statistics to psychological research: An introduction ». *Psychological Statistics. Lawrence Erlbaum Associates; Hillsdale, NJ*, 309-45.
- Borsboom, Denny. 2017. « A Network Theory of Mental Disorders ». *World Psychiatry* 16 (1): 5-13. <https://doi.org/10.1002/wps.20375>.
- Boyd, Jenna E., Ruth A. Lanius, et Margaret C. McKinnon. 2018. « Mindfulness-Based Treatments for Posttraumatic Stress Disorder: A Review of the Treatment Literature and Neurobiological Evidence ». *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 43 (1): 7-25. <https://doi.org/10.1503/jpn.170021>.
- Breslau, N. 2006. « Neurobiological research on sleep and stress hormones in epidemiological samples ». *Ann N Y Acad Sci* 1071 (juillet): 221-30. <https://doi.org/10.1196/annals.1364.017>.
- Breslau, N., T. Roth, E. Burduvali, A. Kapke, L. Schultz, et T. Roehrs. 2004. « Sleep in lifetime posttraumatic stress disorder: a community-based polysomnographic study ». *Arch Gen Psychiatry* 61 (5): 508-16. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.5.508>.

- Brett, Matthew, Jean-Luc Anton, Romain Valabregue, et Jean-Baptiste Poline. 2002. « Region of Interest Analysis Using an SPM Toolbox ». In , 16:1. Sendai, Japan.
- Brewer, Judson A., Patrick D. Worhunsy, Jeremy R. Gray, Yi-Yuan Tang, Jochen Weber, et Hedy Kober. 2011. « Meditation Experience Is Associated with Differences in Default Mode Network Activity and Connectivity ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108 (50): 20254-59. <https://doi.org/10.1073/pnas.1112029108>.
- Brosschot, Jos F. 2017. « Ever at the Ready for Events That Never Happen ». *European Journal of Psychotraumatology* 8 (1): 1309934. <https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1309934>.
- Brosschot, Jos, Bart Verkuil, et Julian Thayer. 2018. « Generalized Unsafety Theory of Stress: Unsafe Environments and Conditions, and the Default Stress Response ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 15 (3): 464. <https://doi.org/10.3390/ijerph15030464>.
- Brown, Kirk Warren, et Richard M. Ryan. 2003. « The Benefits of Being Present: Mindfulness and Its Role in Psychological Well-Being. » *Journal of Personality and Social Psychology* 84 (4): 822-48. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.84.4.822>.
- Brunet, A., A. Ayrolles, L. Gambotti, R. Maatoug, C. Estellat, M. Descamps, N. Girault, et al. 2019. « Paris MEM: a study protocol for an effectiveness and efficiency trial on the treatment of traumatic stress in France after the 2015–16 terrorist attacks ». *BMC Psychiatry* 19 (1): 351. <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2283-4>.
- Bryant, R. A., et A. G. Harvey. 1997. « Acute stress disorder: a critical review of diagnostic issues ». *Clinical Psychology Review* 17 (7): 757-73.
- Buckner, Randy L., Jorge Sepulcre, Tanveer Talukdar, Fenna M. Krienen, Hesheng Liu, Trey Hedden, Jessica R. Andrews-Hanna, Reisa A. Sperling, et Keith A. Johnson. 2009. « Cortical Hubs Revealed by Intrinsic Functional Connectivity: Mapping, Assessment of Stability, and Relation to Alzheimer’s Disease ». *Journal of Neuroscience* 29 (6): 1860-73. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5062-08.2009>.
- Burg, Jan M., et Oliver T. Wolf. 2012. « Mindfulness as Self-Regulated Attention: Associations with Heart Rate Variability ». *Swiss Journal of Psychology* 71 (3): 135-39. <https://doi.org/10.1024/1421-0185/a000080>.
- Calancie, Olivia G., Sarosh Khalid-Khan, Linda Booij, et Douglas P. Munoz. 2018. « Eye Movement Desensitization and Reprocessing as a Treatment for PTSD: Current Neurobiological Theories and a New Hypothesis ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1426 (1): 127-45. <https://doi.org/10.1111/nyas.13882>.
- Calhoun, V. D., T. Adali, G. D. Pearlson, et J. J. Pekar. 2001. « A Method for Making Group Inferences from Functional MRI Data Using Independent Component Analysis ». *Human Brain Mapping* 14 (3): 140-51. <https://doi.org/10.1002/hbm.1048>.
- Canini, F., M. Trousselard, et Y. Andruetan. 2011. « Mécanismes neurobiologiques des états de stress ». *médecine et armées* 39 (2): 129-32.
- Chang, Catie, et Gary H. Glover. 2010. « Time–Frequency Dynamics of Resting-State Brain Connectivity Measured with fMRI ». *NeuroImage* 50 (1): 81-98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.011>.
- Chang, Chia-Ming, Li-Ching Lee, Kathryn M. Connor, Jonathan R. T. Davidson, Keith Jeffries, et Te-Jen Lai. 2003. « Posttraumatic Distress and Coping Strategies among Rescue

- Workers after an Earthquake ». *The Journal of Nervous and Mental Disease* 191 (6): 391-98. <https://doi.org/10.1097/01.NMD.0000071588.73571.3D>.
- Chen, Andrew C.N., Weijia Feng, Huixuan Zhao, Yanling Yin, et Peipei Wang. 2008. « EEG Default Mode Network in the Human Brain: Spectral Regional Field Powers ». *NeuroImage* 41 (2): 561-74. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.12.064>.
- Chen, Weiting, Jun Zhuang, Wangxin Yu, et Zhizhong Wang. 2009. « Measuring Complexity Using FuzzyEn, ApEn, and SampEn ». *Medical Engineering & Physics* 31 (1): 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2008.04.005>.
- Chen, Xiangchuan, Daniel E. Huddleston, Jason Langley, Sinyeob Ahn, Christopher J. Barnum, Stewart A. Factor, Allan I. Levey, et Xiaoping Hu. 2014. « Simultaneous Imaging of Locus Coeruleus and Substantia Nigra with a Quantitative Neuromelanin MRI Approach ». *Magnetic Resonance Imaging* 32 (10): 1301-6. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2014.07.003>.
- Chen, Yong-Shing, Ming-Chao Chen, Frank Huang-Chih Chou, Feng-Ching Sun, Pei-Chun Chen, Kuan-Yi Tsai, et Shin-Shin Chao. 2007. « The Relationship between Quality of Life and Posttraumatic Stress Disorder or Major Depression for Firefighters in Kaohsiung, Taiwan ». *Quality of Life Research* 16 (8): 1289-97. <https://doi.org/10.1007/s11136-007-9248-7>.
- Clark, Caroline, Jeffrey Cole, Christine Winter, Kathy Williams, et Geoffrey Grammer. 2015. « A Review of Transcranial Magnetic Stimulation as a Treatment for Post-Traumatic Stress Disorder ». *Current Psychiatry Reports* 17 (10): 83. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0621-x>.
- Cohen, H., M. Kotler, M. A. Matar, Z. Kaplan, H. Miodownik, et Y. Cassuto. 1997. « Power spectral analysis of heart rate variability in posttraumatic stress disorder patients ». *Biol Psychiatry* 41 (5): 627-29.
- Cohen, H., M. Kotler, M. Matar, et Z. Kaplan. 2000. « Normalization of heart rate variability in post-traumatic stress disorder patients following fluoxetine treatment: preliminary results ». *Isr Med Assoc J* 2 (4): 296-301.
- Collet, Christian, Franck Di Rienzo, Nady Hoyek, et Aymeric Guillot. 2013. « Autonomic Nervous System Correlates in Movement Observation and Motor Imagery ». *Frontiers in Human Neuroscience* 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00415>.
- Constable, R. T., Y. Hara, F. Tokoglu, et X. Papademetris. 2009. « Intrinsic connectivity contrast: a voxel level summary of tissue connectivity ». *Neuroimage*, n° 47: S186.
- Contardi, Anna, Claudio Imperatori, Ilaria Penzo, Claudia Del Gatto, et Benedetto Farina. 2016. « The Association among Difficulties in Emotion Regulation, Hostility, and Empathy in a Sample of Young Italian Adults ». *Frontiers in Psychology* 7 (juillet). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01068>.
- Corbetta, M., G. Patel, et G. L. Shulman. 2008. « The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind ». *Neuron* 58 (3): 306-24. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.04.017>.
- Corraze, Jacques. 1999. *Les Troubles psychomoteurs*. Marseille, France: Solal éditeur.
- Costa, M., A.L. Goldberger, et C.-K. Peng. 2002. « Multiscale Entropy to Distinguish Physiologic and Synthetic RR Time Series ». In *Computers in Cardiology*, 137-40. Memphis, TN, USA: IEEE. <https://doi.org/10.1109/CIC.2002.1166726>.

- Costa, Madalena D., et Ary L. Goldberger. 2015. « Generalized Multiscale Entropy Analysis: Application to Quantifying the Complex Volatility of Human Heartbeat Time Series ». *Entropy* 17 (3): 1197-1203. <https://doi.org/10.3390/e17031197>.
- Costa, Madalena, Ary L. Goldberger, et C.-K. Peng. 2002. « Multiscale Entropy Analysis of Complex Physiologic Time Series ». *Physical Review Letters* 89 (6). <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.89.068102>.
- . 2005. « Multiscale entropy analysis of biological signals ». *Physical Review E* 71 (2): 021906. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.71.021906>.
- Craig, A. D. 2002. « How Do You Feel? Interoception: The Sense of the Physiological Condition of the Body ». *Nature Reviews. Neuroscience* 3 (8): 655-66. <https://doi.org/10.1038/nrn894>.
- Csillik, Antonia, et Nordine Tafticht. 2012. « Les effets de la mindfulness et des interventions psychologiques basées sur la pleine conscience ». *Pratiques Psychologiques* 18 (2): 147-59. <https://doi.org/10.1016/j.prps.2012.02.006>.
- Damaraju, E., E. A. Allen, A. Belger, J. M. Ford, S. McEwen, D. H. Mathalon, B. A. Mueller, et al. 2014. « Dynamic Functional Connectivity Analysis Reveals Transient States of Dysconnectivity in Schizophrenia ». *NeuroImage: Clinical* 5 (janvier): 298-308. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.07.003>.
- Dayan, Jacques, Géraldine Rauchs, et Bérengère Guillery-Girard. 2016. « Rhythms Dysregulation: A New Perspective for Understanding PTSD? ». *Journal of Physiology-Paris* 110 (4): 453-60. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2017.01.004>.
- De Young, A. C., J. A. Kenardy, et S. H. Spence. 2007. « Elevated heart rate as a predictor of PTSD six months following accidental pediatric injury ». *J Trauma Stress* 20 (5): 751-56. <https://doi.org/10.1002/jts.20235>.
- Decety, Jean, et Claus Lamm. 2006. « Human Empathy Through the Lens of Social Neuroscience ». *TheScientificWorldJOURNAL* 6: 1146-63. <https://doi.org/10.1100/tsw.2006.221>.
- Dennis, Tracy A., et Greg Hajcak. 2009. « The Late Positive Potential: A Neurophysiological Marker for Emotion Regulation in Children ». *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 50 (11): 1373-83. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02168.x>.
- Deschodt-Arsac, Veronique, Estelle Blons, Pierre Gilfriche, Beatrice Spiluttini, et Laurent M. Arsac. 2020. « Entropy in Heart Rate Dynamics Reflects How HRV-Biofeedback Training Improves Neurovisceral Complexity during Stress-Cognition Interactions ». *Entropy* 22 (3): 317. <https://doi.org/10.3390/e22030317>.
- Deshpande, Gopikrishna, et Xiaoping Hu. 2012. « Investigating Effective Brain Connectivity from fMRI Data: Past Findings and Current Issues with Reference to Granger Causality Analysis ». *Brain Connectivity* 2 (5): 235-45. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0091>.
- Deshpande, Gopikrishna, Stephan LaConte, George Andrew James, Scott Peltier, et Xiaoping Hu. 2009. « Multivariate Granger Causality Analysis of FMRI Data ». *Human Brain Mapping* 30 (4): 1361-73. <https://doi.org/10.1002/hbm.20606>.
- Deshpande, Gopikrishna, Stephen LaConte, Scott Peltier, et Xiaoping Hu. 2009. « Integrated Local Correlation: A New Measure of Local Coherence in FMRI Data ». *Human Brain Mapping* 30 (1): 13-23. <https://doi.org/10.1002/hbm.20482>.

- Di Giuseppe, Mariagrazia, Rebecca Ciacchini, Andrea Piarulli, Gianni Nepa, et Ciro Conversano. 2019. « Mindfulness Dispositions and Defense Style as Positive Responses to Psychological Distress in Oncology Professionals ». *European Journal of Oncology Nursing* 40 (juin): 104-10. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2019.04.003>.
- Dickie, Erin W., Alain Brunet, Vivian Akerib, et Jorge L. Armony. 2011. « Neural correlates of recovery from post-traumatic stress disorder: A longitudinal fMRI investigation of memory encoding ». *Neuropsychologia* 49 (juin): 1771-78. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.055>.
- Dong, Jin-Guo. 2016. « The role of heart rate variability in sports physiology (Review) ». *Experimental and Therapeutic Medicine* 11 (5): 1531-36. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3104>.
- Doolan, Emma L., Richard A. Bryant, Belinda J. Liddell, et Angela Nickerson. 2017. « The conceptualization of emotion regulation difficulties, and its association with posttraumatic stress symptoms in traumatized refugees ». *Journal of Anxiety Disorders* 50 (août): 7-14. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2017.04.005>.
- Dorjee, Dusana. 2016. « Defining Contemplative Science: The Metacognitive Self-Regulatory Capacity of the Mind, Context of Meditation Practice and Modes of Existential Awareness ». *Frontiers in Psychology* 7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.01788>.
- Dow, B. M., J. R. Kelsoe, et J. C. Gillin. 1996. « Sleep and dreams in Vietnam PTSD and depression ». *Biol Psychiatry* 39 (1): 42-50. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(95\)00103-4](https://doi.org/10.1016/0006-3223(95)00103-4).
- Du, Ming-Ying, Wei Liao, Su Lui, Xiao-Qi Huang, Fei Li, Wei-Hong Kuang, Jing Li, Hua-Fu Chen, Keith Maurice Kendrick, et Qi-Yong Gong. 2015. « Altered functional connectivity in the brain default-mode network of earthquake survivors persists after 2 years despite recovery from anxiety symptoms ». *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 10 (11): 1497-1505. <https://doi.org/10.1093/scan/nsv040>.
- Ducreux, Denis. 2016. Method of Analysing the Brain Activity of a Subject. WO/2016/059055, issued 22 avril 2016. <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2016059055&redirectedID=true>.
- Ducreux, Denis, Pierre Fillard, David Facon, Augustin Ozanne, Jean-François Lepeintre, Jerome Renoux, Marc Tadié, et Pierre Lasjaunias. 2007. « Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging and Fiber Tracking in Spinal Cord Lesions: Current and Future Indications ». *Neuroimaging Clinics of North America* 17 (1): 137-47. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2006.11.005>.
- Duncan, J. 2010. « The Multiple-Demand (MD) System of the Primate Brain: Mental Programs for Intelligent Behaviour ». *Trends Cogn Sci* 14 (4): 172-79. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.01.004>.
- Duncan, J., et A. M. Owen. 2000. « Common Regions of the Human Frontal Lobe Recruited by Diverse Cognitive Demands ». *Trends Neurosci* 23 (10): 475-83.
- Ek, Bryan, Caitlin VerSchneider, et Darren A. Narayan. 2015. « Global Efficiency of Graphs ». *AKCE International Journal of Graphs and Combinatorics* 12 (1): 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.akcej.2015.06.001>.
- Electrophysiology, Task Force of the European Society. 1996. « Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical Use ». *Circulation* 93 (5): 1043-65. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.93.5.1043>.

- Engdahl, B. E., R. E. Eberly, T. D. Hurwitz, M. W. Mahowald, et J. Blake. 2000. « Sleep in a community sample of elderly war veterans with and without posttraumatic stress disorder ». *Biol Psychiatry* 47 (6): 520-25.
- Epel, Elissa S., Alexandra D. Crosswell, Stefanie E. Mayer, Aric A. Prather, George M. Slavich, Eli Puterman, et Wendy Berry Mendes. 2018. « More than a Feeling: A Unified View of Stress Measurement for Population Science ». *Frontiers in Neuroendocrinology*, Stress and the Brain, 49 (avril): 146-69. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.03.001>.
- Felmingham, Kim L., Carol Dobson-Stone, Peter R. Schofield, Gregory J. Quirk, et Richard A. Bryant. 2013. « The Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Polymorphism Predicts Response to Exposure Therapy in Posttraumatic Stress Disorder ». *Biological Psychiatry* 73 (11): 1059-63. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.033>.
- Fernandez, Brice, Laura Leuchs, Philipp G. Sämann, Michael Czisch, et Victor I. Spoormaker. 2017. « Multi-Echo EPI of Human Fear Conditioning Reveals Improved BOLD Detection in Ventromedial Prefrontal Cortex ». *NeuroImage* 156 (août): 65-77. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.05.005>.
- Fernandez, Brice, et Baolian Yang. s. d. « Hyperband Multi-Echo EPI [HyperMEPI] », 1.
- Fillard, P., X. Pennec, V. Arsigny, et N. Ayache. 2007. « Clinical DT-MRI Estimation, Smoothing, and Fiber Tracking With Log-Euclidean Metrics ». *IEEE Transactions on Medical Imaging* 26 (11): 1472-82. <https://doi.org/10.1109/TMI.2007.899173>.
- Fillard, Pierre, Vincent Arsigny, Xavier Pennec, et Nicholas Ayache. 2005. « Joint estimation and smoothing of clinical DT-MRI with a Log-Euclidean metric ». INRIA. <https://hal.inria.fr/inria-00070400/>.
- Foa, Edna B., et Michael J. Kozak. 1985. « Treatment of anxiety disorders: Implications for psychopathology ». In *Anxiety and the anxiety disorders*, 421-52. Hillsdale, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.
- . 1986. « Emotional processing of fear: Exposure to corrective information ». *Psychological Bulletin* 99 (1): 20-35. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.99.1.20>.
- Forbes, David, Mark Creamer, Jonathan I. Bisson, Judith A. Cohen, Bruce E. Crow, Edna B. Foa, Mathew J. Friedman, Terence M. Keane, Harold S. Kudler, et Robert J. Ursano. 2010. « A Guide to Guidelines for the Treatment of PTSD and Related Conditions ». *Journal of Traumatic Stress* 23 (5): 537-52. <https://doi.org/10.1002/jts.20565>.
- Fox, M. D., A. Z. Snyder, J. L. Vincent, M. Corbetta, D. C. Van Essen, et M. E. Raichle. 2005. « The Human Brain Is Intrinsically Organized into Dynamic, Anticorrelated Functional Networks ». *Proc Natl Acad Sci U S A* 102 (27): 9673-78. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504136102>.
- Francati, V., E. Vermetten, et J. d Bremner. 2007. « Functional Neuroimaging Studies in Posttraumatic Stress Disorder: Review of Current Methods and Findings ». *Depression and Anxiety* 24 (janvier): 202-18. <https://doi.org/10.1002/da.20208>.
- Frank, RI, et J Davidson. 2014. *The Transdiagnostic Road Map to Case Formulation and Treatment Planning: Practical Guidance for Clinical Decision Making*. Oakland : New Harbinger Publications ;
- Friedman, Matthew J., Charles R. Marmar, Dewleen G. Baker, Carolyn R. Sikes, et Gail M. Farfel. 2007. « Randomized, Double-Blind Comparison of Sertraline and Placebo for Posttraumatic Stress Disorder in a Department of Veterans Affairs Setting ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 68 (mai): 711-20.

- Friston, K. J., C. D. Frith, et R. S. J. Frackowiak. 1993. « Time-Dependent Changes in Effective Connectivity Measured with PET ». *Human Brain Mapping* 1 (1): 69-79. <https://doi.org/10.1002/hbm.460010108>.
- Friston, K. J., L. Harrison, et W. Penny. 2003. « Dynamic Causal Modelling ». *NeuroImage* 19 (4): 1273-1302. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00202-7](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00202-7).
- Friston, K. J., Katrin H. Preller, Chris Mathys, Hayriye Cagnan, Jakob Heinzle, Adeel Razi, et Peter Zeidman. 2019. « Dynamic Causal Modelling Revisited ». *NeuroImage* 199 (octobre): 730-44. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.045>.
- Friston, Karl J. 1994. « Functional and Effective Connectivity in Neuroimaging: A Synthesis ». *Human Brain Mapping* 2 (1-2): 56-78. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020107>.
- . 2011. « Functional and Effective Connectivity: A Review ». *Brain Connectivity* 1 (1): 13-36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>.
- Friston, Karl J., Joshua Kahan, Bharat Biswal, et Adeel Razi. 2014. « A DCM for Resting State FMRI ». *NeuroImage* 94 (juillet): 396-407. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.12.009>.
- Frodl, T., A. Carballedo, M. M. Hughes, K. Saleh, A. Fagan, N. Skokauskas, D. M. McLoughlin, J. Meaney, V. O'Keane, et T. J. Connor. 2012. « Reduced Expression of Glucocorticoid-Inducible Genes GILZ and SGK-1: High IL-6 Levels Are Associated with Reduced Hippocampal Volumes in Major Depressive Disorder ». *Transl Psychiatry* 2 (mars): e88. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.14>.
- Fu, Shishun, Xiaofen Ma, Yunfan Wu, Zhigang Bai, Yin Yi, Mengchen Liu, Zhihong Lan, et al. 2019. « Altered Local and Large-Scale Dynamic Functional Connectivity Variability in Posttraumatic Stress Disorder: A Resting-State FMRI Study ». *Frontiers in Psychiatry* 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00234>.
- Gallagher, Helen L., et Christopher D. Frith. 2003. « Functional Imaging of 'Theory of Mind' ». *Trends in Cognitive Sciences* 7 (2): 77-83. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(02\)00025-6](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(02)00025-6).
- Garnefski, Nadia, Tessa Van Den Kommer, Vivian Kraaij, Jan Teerds, Jeroen Legerstee, et Evert Onstein. 2002. « The Relationship between Cognitive Emotion Regulation Strategies and Emotional Problems: Comparison between a Clinical and a Non-Clinical Sample ». *European Journal of Personality* 16 (5): 403-20. <https://doi.org/10.1002/per.458>.
- Ge, Fenfen, Minlan Yuan, Ying Li, et Wei Zhang. 2020. « Posttraumatic Stress Disorder and Alterations in Resting Heart Rate Variability: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Psychiatry Investigation* 17 (1): 9-20. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.0112>.
- Germain, A., M. Hall, M. Katherine Shear, E. A. Nofzinger, et D. J. Buysse. 2006. « Ecological Study of Sleep Disruption in PTSD: A Pilot Study ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1071 (juillet): 438-41. <https://doi.org/10.1196/annals.1364.038>.
- Geweke, John. 1982. « Measurement of Linear Dependence and Feedback between Multiple Time Series ». *Journal of the American Statistical Association* 77 (378): 304-13. <https://doi.org/10.1080/01621459.1982.10477803>.
- Giacoppo, S., P. Bramanti, M. Barresi, D. Celi, V. Foti Cuzzola, E. Palella, et S. Marino. 2012. « Predictive Biomarkers of Recovery in Traumatic Brain Injury ». *Neurocrit Care* 16 (3): 470-77. <https://doi.org/10.1007/s12028-012-9707-z>.

- Gibert, L., C. Verdonk, C. Tarquinio, B. Falissard, W. El Hage, et M. Trousselard. 2020. « 2015 Paris Terrorist Attacks: Care Guidance for the Massive Influx of Psychologically Traumatized Civilian Casualties. Helping Victims to Develop Their Capacity to Create a Safe and Protective Environment by Leveraging Social Resources like Family, and Inner Resources like Mindfulness Should Optimize Global Resilience ». *European Journal of Trauma & Dissociation* 4 (1): 100079. <https://doi.org/10.1016/j.ejtd.2018.08.003>.
- Giluk, Tamara L. 2009. « Mindfulness, Big Five personality, and affect: A meta-analysis ». *Personality and Individual Differences* 47 (8): 805-11. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2009.06.026>.
- Ginsberg, Jp, Melanie Berry, et Donald Powell. 2010. « Cardiac coherence and posttraumatic stress disorder in combat veterans ». *Alternative therapies in health and medicine* 16 (juillet): 52-60.
- Goldberger, A. L., et B. J. West. 1987. « Fractals in physiology and medicine. » *The Yale Journal of Biology and Medicine* 60 (5): 421-35.
- Goldberger, Ary L, C. -K Peng, et Lewis A Lipsitz. 2002. « What Is Physiologic Complexity and How Does It Change with Aging and Disease? » *Neurobiology of Aging* 23 (1): 23-26. [https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(01\)00266-4](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(01)00266-4).
- Gordon, R S. 1983. « An operational classification of disease prevention. » *Public Health Reports* 98 (2): 107-9.
- Gospodinov, Mitko, Evgeniya Gospodinova, et Galya Georgieva-Tsaneva. 2019. « Chapter 7 - Mathematical Methods of ECG Data Analysis ». In *Healthcare Data Analytics and Management*, édité par Nilanjan Dey, Amira S. Ashour, Chintan Bhatt, et Simon James Fong, 177-209. Advances in Ubiquitous Sensing Applications for Healthcare. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815368-0.00007-5>.
- Gow, Brian J., Chung-Kang Peng, Peter M. Wayne, et Andrew C. Ahn. 2015. « Multiscale Entropy Analysis of Center-of-Pressure Dynamics in Human Postural Control: Methodological Considerations ». *Entropy* 17 (12): 7926-47. <https://doi.org/10.3390/e17127849>.
- Gross, James J., éd. 2014. *Handbook of Emotion Regulation*. 2. ed. New York, NY: Guilford Press.
- Gross, James J., et Lisa Feldman Barrett. 2011. « Emotion Generation and Emotion Regulation: One or Two Depends on Your Point of View ». *Emotion Review* 3 (1): 8-16. <https://doi.org/10.1177/1754073910380974>.
- Gross, James J., et Ross A. Thompson. 2007. « Emotion Regulation: Conceptual Foundations ». In *Handbook of emotion regulation*, 3-24. New York, NY, US: The Guilford Press.
- Guendelman, Simón, Sebastián Medeiros, et Hagen Rampes. 2017. « Mindfulness and Emotion Regulation: Insights from Neurobiological, Psychological, and Clinical Studies ». *Frontiers in Psychology* 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00220>.
- Guétin, Stéphane, Patrick Giniès, Didier Kong A. Siou, Marie-Christine Picot, Christelle Pommié, Elisabeth Guldner, Anne-Marie Gosp, Katelyne Ostyn, Emmanuel Coudeyre, et Jacques Touchon. 2012. « The Effects of Music Intervention in the Management of Chronic Pain: A Single-Blind, Randomized, Controlled Trial ». *The Clinical Journal of Pain* 28 (mai): 329-37. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31822be973>.
- Guétin, Stéphane, F. Portet, M. C. Picot, C. Pommié, M. Messaoudi, L. Djabelkir, A. L. Olsen, M. M. Cano, E. Lecourt, et J. Touchon. 2009. « Effect of Music Therapy on Anxiety and Depression in Patients with Alzheimer's Type Dementia: Randomised, Controlled

- Study ». *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 28: 36-46. <https://doi.org/10.1159/000229024>.
- Guimerà, Roger, et Luís A. Nunes Amaral. 2005. « Functional Cartography of Complex Metabolic Networks ». *Nature* 433 (7028): 895-900. <https://doi.org/10.1038/nature03288>.
- Gurvits, T. V., M. W. Gilbertson, N. B. Lasko, A. S. Tarhan, D. Simeon, M. L. Macklin, S. P. Orr, et R. K. Pitman. 2000. « Neurologic Soft Signs in Chronic Posttraumatic Stress Disorder ». *Archives of General Psychiatry* 57 (2): 181-86. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.2.181>.
- Gusnard, D. A., E. Akbudak, G. L. Shulman, et M. E. Raichle. 2001. « Medial Prefrontal Cortex and Self-Referential Mental Activity: Relation to a Default Mode of Brain Function ». *Proc Natl Acad Sci U S A* 98 (7): 4259-64. <https://doi.org/10.1073/pnas.071043098>.
- Habukawa, M., N. Uchimura, M. Maeda, N. Kotorii, et H. Maeda. 2007. « Sleep findings in young adult patients with posttraumatic stress disorder ». *Biol Psychiatry* 62 (10): 1179-82. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.007>.
- Harricharan, Sherain, Daniela Rabellino, Paul A. Frewen, Maria Densmore, Jean Théberge, Margaret C. McKinnon, Allan N. Schore, et Ruth A. Lanius. 2016. « fMRI Functional Connectivity of the Periaqueductal Gray in PTSD and Its Dissociative Subtype ». *Brain and Behavior* 6 (12): e00579. <https://doi.org/10.1002/brb3.579>.
- Harvey, A. G., et R. A. Bryant. 1999. « The Relationship between Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder: A 2-Year Prospective Evaluation ». *J Consult Clin Psychol* 67 (6): 985-88.
- Harvey, A. G., C. Jones, et D. A. Schmidt. 2003. « Sleep and posttraumatic stress disorder: a review ». *Clinical Psychology Review* 23 (3): 377-407.
- Haun, Verena C., Annika Nübold, et Thomas Rigotti. 2020. « Being Mindful at Work and at Home: A Diary Study on Predictors and Consequences of Domain-Specific Mindfulness. » *Journal of Occupational Health Psychology* 25 (5): 315-29. <https://doi.org/10.1037/ocp0000263>.
- Hazlett-Stevens, Holly. 2017. « Dispositional Mindfulness and Neural Correlates of Affect Regulation ». *Archives of Neuroscience* 4 (3). <https://doi.org/10.5812/archneurosci.57682>.
- Helm, E. van der, et M. P. Walker. 2011. « Sleep and Emotional Memory Processing ». *Sleep Med Clin* 6 (1): 31-43. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2010.12.010>.
- Hertz-Pannier, L, S Lehericy, YS Cordoliani, D Le Bihan, C Marsault, et F Brunelle. s. d. « IRM fonctionnelle cérébrale : bases physiologiques, techniques et méthodologiques, et applications cliniques », 17.
- Hilton, Lara, Alicia Ruelaz Maher, Benjamin Colaiaco, Eric Apaydin, Melony E. Sorbero, Marika Booth, Roberta M. Shanman, et Susanne Hempel. 2017. « Meditation for Posttraumatic Stress: Systematic Review and Meta-Analysis. » *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy* 9 (4): 453-60. <https://doi.org/10.1037/tra0000180>.
- Hindi, Fatina S. 2012. « How Attention to Interoception Can Inform Dance/Movement Therapy ». *American Journal of Dance Therapy* 34 (2): 129-40. <https://doi.org/10.1007/s10465-012-9136-8>.
- Hölzel, Britta K., Sara W. Lazar, Tim Gard, Zev Schuman-Olivier, David R. Vago, et Ulrich Ott. 2011. « How Does Mindfulness Meditation Work? Proposing Mechanisms of

- Action From a Conceptual and Neural Perspective ». *Perspectives on Psychological Science* 6 (6): 537-59. <https://doi.org/10.1177/1745691611419671>.
- Horn, Andreas, Dirk Ostwald, Marco Reisert, et Felix Blankenburg. 2014. « The structural–functional connectome and the default mode network of the human brain ». *NeuroImage* 102, Part 1: 142-51. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.09.069>.
- Hou, Jiancheng, Bei Song, Andrew C. N. Chen, Changan Sun, Jiaxian Zhou, Haidong Zhu, et Theodore P. Beauchaine. 2017. « Review on Neural Correlates of Emotion Regulation and Music: Implications for Emotion Dysregulation ». *Frontiers in Psychology* 8 (avril). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00501>.
- Humphries, Mark D., et Kevin Gurney. 2008. « Network ‘Small-World-Ness’: A Quantitative Method for Determining Canonical Network Equivalence ». *PLOS ONE* 3 (4): e0002051. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002051>.
- Hutchison, R. Matthew, Thilo Womelsdorf, Elena A. Allen, Peter A. Bandettini, Vince D. Calhoun, Maurizio Corbetta, Stefania Della Penna, et al. 2013. « Dynamic Functional Connectivity: Promise, Issues, and Interpretations ». *NeuroImage*, Mapping the Connectome, 80 (octobre): 360-78. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.079>.
- Ihlen, Espen Alexander Fürst E. A. F. I. 2012. « Introduction to Multifractal Detrended Fluctuation Analysis in Matlab ». *Frontiers in Physiology* 3. <https://doi.org/10.3389/fphys.2012.00141>.
- ISTSS. 2019. « ISTSS - New ISTSS Prevention and Treatment Guidelines ». 19 mars 2019. <https://istss.org/clinical-resources/treating-trauma/new-istss-prevention-and-treatment-guidelines#documents>.
- Jaber, S., H. Bahloul, S. Guétin, G. Chanques, M. Sebbane, et J. -J. Eledjam. 2007. « Effets de la musicothérapie en réanimation hors sédation chez des patients en cours de sevrage ventilatoire versus des patients non ventilés ». *Annales Françaises d’Anesthésie et de Réanimation* 26 (1): 30-38. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2006.09.002>.
- Jarosław Piskorski, et Przemysław Guzik. s. d. « Filtering Poincaré Plots ». Consulté le 29 juillet 2020. <https://doi.org/10.12921/CMST.2005.11.01.39-48>.
- Jermann, Françoise, Martial Van der Linden, Mathieu d’Acremont, et Ariane Zermatten. 2006. « Cognitive Emotion Regulation Questionnaire (CERQ) ». *European Journal of Psychological Assessment* 22 (2): 126-31. <https://doi.org/10.1027/1015-5759.22.2.126>.
- Jiang, Jiefeng, Katherine Heller, et Tobias Egner. 2014. « Bayesian Modeling of Flexible Cognitive Control ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 46 Pt 1 (octobre): 30-43. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.06.001>.
- Jin, Changfeng, Hao Jia, Pradyumna Lanka, D Rangaprakash, Lingjiang Li, Tianming Liu, Xiaoping Hu, et Gopikrishna Deshpande. 2017. « Dynamic Brain Connectivity Is a Better Predictor of PTSD than Static Connectivity ». *Human Brain Mapping* 38 (9): 4479-96. <https://doi.org/10.1002/hbm.23676>.
- Kabat-Zinn, Jon. 1990. *Full Catastrophe Living: Using the Wisdom of Your Body and Mind to Face Stress, Pain, and Illness*. Delacorte Press.
- . 1994. *Wherever You Go, There You Are: Mindfulness Meditation in Everyday Life*. Hachette Books.
- Kantelhardt, Jan W., Stephan A. Zschiegner, Eva Koscielny-Bunde, Shlomo Havlin, Armin Bunde, et H. Eugene Stanley. 2002. « Multifractal Detrended Fluctuation Analysis of

- Nonstationary Time Series ». *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications* 316 (1): 87-114. [https://doi.org/10.1016/S0378-4371\(02\)01383-3](https://doi.org/10.1016/S0378-4371(02)01383-3).
- Karpova, N. N., A. Pickenhagen, J. Lindholm, E. Tiraboschi, N. Kuleskaya, A. Agustsdottir, H. Antila, et al. 2011. « Fear Erasure in Mice Requires Synergy between Antidepressant Drugs and Extinction Training ». *Science* 334 (6063): 1731-34. <https://doi.org/10.1126/science.1214592>.
- Kember, G. C., G. A. Fenton, J. A. Armour, et N. Kalyaniwalla. 2001. « Competition model for aperiodic stochastic resonance in a Fitzhugh-Nagumo model of cardiac sensory neurons ». *Physical Review E* 63 (4): 041911. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.63.041911>.
- Kember, G. C., G. A. Fenton, K. Collier, et J. A. Armour. 2000. « Aperiodic stochastic resonance in a hysteretic population of cardiac neurons ». *Physical Review E* 61 (2): 1816-24. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.61.1816>.
- Kessler, Ronald C., Wai Tat Chiu, Olga Demler, et Ellen E. Walters. 2005. « Prevalence, Severity, and Comorbidity of Twelve-month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) ». *Archives of general psychiatry* 62 (juin): 617-27. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.617>.
- Khalsa, Sahib S., Ralph Adolphs, Oliver G. Cameron, Hugo D. Critchley, Paul W. Davenport, Justin S. Feinstein, Jamie D. Feusner, et al. 2018. « Interoception and Mental Health: A Roadmap ». *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging* 3 (6): 501-13. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.12.004>.
- Kiken, Laura G., Eric L. Garland, Karen Bluth, Olafur S. Palsson, et Susan A. Gaylord. 2015. « From a State to a Trait: Trajectories of State Mindfulness in Meditation during Intervention Predict Changes in Trait Mindfulness ». *Personality and Individual Differences* 81 (juillet): 41-46. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2014.12.044>.
- Kim, Hye-Geum, Eun-Jin Cheon, Dai-Seg Bai, Young Hwan Lee, et Bon-Hoon Koo. 2018. « Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature ». *Psychiatry Investigation* 15 (3): 235-45. <https://doi.org/10.30773/pi.2017.08.17>.
- King, Anthony P., Thane M. Erickson, Nicholas D. Giardino, Todd Favorite, Sheila A. M. Rauch, Elizabeth Robinson, Madhur Kulkarni, et Israel Liberzon. 2013. « A Pilot Study of Group Mindfulness-Based Cognitive Therapy (Mbct) for Combat Veterans with Post-traumatic Stress Disorder (Ptd) ». *Depression and Anxiety* 30 (7): 638-45. <https://doi.org/10.1002/da.22104>.
- Klein, S., M. Staring, K. Murphy, M.A. Viergever, et J. Pluim. 2010. « elastix: A Toolbox for Intensity-Based Medical Image Registration ». *IEEE Transactions on Medical Imaging* 29 (1): 196-205. <https://doi.org/10.1109/TMI.2009.2035616>.
- Kobasa, Suzanne C. 1979. « Stressful life events, personality, and health: An inquiry into hardiness ». *Journal of Personality and Social Psychology* 37 (1): 1-11. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.37.1.1>.
- Koch, Saskia BJ, Mirjam van Zuiden, Laura Nawijn, Jessie L. Frijling, Dick J. Veltman, et Miranda Olf. 2017. « Decreased uncinate fasciculus tract integrity in male and female patients with PTSD: a diffusion tensor imaging study ». *Journal of psychiatry and neuroscience* 42 (4): e160129-e160129.

- Koelsch, Stefan. 2009. « A Neuroscientific Perspective on Music Therapy ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1169 (juillet): 374-84. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04592.x>.
- Kong, Feng, Xu Wang, Yiying Song, et Jia Liu. 2016. « Brain Regions Involved in Dispositional Mindfulness during Resting State and Their Relation with Well-Being ». *Social Neuroscience* 11 (4): 331-43. <https://doi.org/10.1080/17470919.2015.1092469>.
- Koren, D., I. Arnon, P. Lavie, et E. Klein. 2002. « Sleep Complaints as Early Predictors of Posttraumatic Stress Disorder: A 1-Year Prospective Study of Injured Survivors of Motor Vehicle Accidents ». *The American Journal of Psychiatry* 159 (5): 855-57. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.5.855>.
- Kourilsky, François, et Jean Tellez, éd. 2002. *Ingénierie de l'interdisciplinarité: un nouvel esprit scientifique*. Collection Ingenium. Paris, France: Harmattan.
- Kramer, Ueli. 2013. « Individualiser la thérapie d'exposition pour le stress post-traumatique : le cas de Caroline ». *Psychotherapies* Vol. 33 (1): 13-27.
- Kubzansky, Laura D., Karestan C. Koenen, Cynthia Jones, et William W. Eaton. 2009. « A Prospective Study of Posttraumatic Stress Disorder Symptoms and Coronary Heart Disease in Women ». *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 28 (1): 125-30. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.28.1.125>.
- « La cohérence cardiaque ». 2014. <https://www.passeportsante.net/>. 19 février 2014. <https://www.passeportsante.net/fr/Therapies/Guide/Fiche.aspx?doc=la-coherence-cardiaque>.
- Langley, Jason, Daniel E. Huddleston, Christine J. Liu, et Xiaoping Hu. 2017. « Reproducibility of Locus Coeruleus and Substantia Nigra Imaging with Neuromelanin Sensitive MRI ». *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 30 (2): 121-25. <https://doi.org/10.1007/s10334-016-0590-z>.
- Latha, Radhakrishnan, Hariraj Sairaman, Srinivasan Srikanth, et NissiRoja Edmand Dity. 2014. « Effect of Music on Heart Rate Variability and Stress in Medical Students ». *International Journal of Clinical and Experimental Physiology* 1: 131. <https://doi.org/10.4103/2348-8093.137409>.
- Lattre, S. de, S. Guétin, G. Tondut, J. Carr, M. Conseil, M. Cisse, B. Souche, G. Chanques, et S. Jaber. 2015. « Musicothérapie en réanimation : un exemple d'utilisation de la séquence en « U » ». *Réanimation* 24 (3): 344-50. <https://doi.org/10.1007/s13546-015-1053-7>.
- Lavie, P., N. Katz, G. Pillar, et Y. Zinger. 1998. « Elevated awaking thresholds during sleep: characteristics of chronic war-related posttraumatic stress disorder patients ». *Biol Psychiatry* 44 (10): 1060-65.
- Lawford, B. R., R. Young, E. P. Noble, B. Kann, et T. Ritchie. 2006. « The D2 Dopamine Receptor (DRD2) Gene Is Associated with Co-Morbid Depression, Anxiety and Social Dysfunction in Untreated Veterans with Post-Traumatic Stress Disorder ». *Eur Psychiatry* 21 (3): 180-85. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.01.006>.
- Le Barbenchon, Emmanuelle, Cécile Dantzer, et Sonia Pellissier. 2017. « La prévention primaire des États de Stress Post-Traumatique. » In , 341-50.

- Lee, M. H., C. D. Smyser, et J. S. Shimony. 2013. « Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications ». *American Journal of Neuroradiology* 34 (10): 1866-72. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3263>.
- Leidy, L. E. 1994. « Biological Aspects of Menopause: Across the Lifespan ». *Annual Review of Anthropology* 23 (1): 231-53. <https://doi.org/10.1146/annurev.an.23.100194.001311>.
- Leigh, Janis, Sarah Bowen, et G. Alan Marlatt. 2005. « Spirituality, mindfulness and substance abuse ». *Addictive Behaviors* 30 (7): 1335-41. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2005.01.010>.
- Leistedt, S. J.-J., P. Linkowski, J.-P. Lanquart, J. E. Mietus, R. B. Davis, A. L. Goldberger, et M. D. Costa. 2011. « Decreased Neuroautonomic Complexity in Men during an Acute Major Depressive Episode: Analysis of Heart Rate Dynamics ». *Translational Psychiatry* 1 (7): e27-e27. <https://doi.org/10.1038/tp.2011.23>.
- Li, Lei, Du Lei, Lingjiang Li, Xiaoqi Huang, Xueling Suo, Fenglai Xiao, Weihong Kuang, et al. 2016. « White Matter Abnormalities in Post-traumatic Stress Disorder Following a Specific Traumatic Event ». *EBioMedicine* 4 (février): 176-83. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.01.012>.
- Li, Xiang, Dajiang Zhu, Xi Jiang, Changfeng Jin, Xin Zhang, Lei Guo, Jing Zhang, Xiaoping Hu, Lingjiang Li, et Tianming Liu. 2014. « Dynamic Functional Connectomics Signatures for Characterization and Differentiation of PTSD Patients ». *Human Brain Mapping* 35 (4): 1761-78. <https://doi.org/10.1002/hbm.22290>.
- Liu, Yunxiao, Youfang Lin, Jing Wang, et Pengjian Shang. 2018. « Refined Generalized Multiscale Entropy Analysis for Physiological Signals ». *Physica A: Statistical Mechanics and Its Applications* 490 (janvier): 975-85. <https://doi.org/10.1016/j.physa.2017.08.047>.
- Lui, Su, Xiaoqi Huang, Long Chen, Hehan Tang, Tijiang Zhang, Xiuli Li, Dongming Li, Weihong Kuang, Raymond C. Chan, et Andrea Mechelli. 2009. « High-field MRI reveals an acute impact on brain function in survivors of the magnitude 8.0 earthquake in China ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106 (36): 15412-17.
- Lutz, Antoine, Amishi P. Jha, John D. Dunne, et Clifford D. Saron. 2015. « Investigating the Phenomenological Matrix of Mindfulness-related Practices from a Neurocognitive Perspective ». *The American psychologist* 70 (7): 632-58. <https://doi.org/10.1037/a0039585>.
- Lutz, Antoine, Heleen A. Slagter, John D. Dunne, et Richard J. Davidson. 2008. « Attention Regulation and Monitoring in Meditation ». *Trends in Cognitive Sciences* 12 (4): 163-69. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.01.005>.
- Machado, Sergio, Oscar Arias-Carrion, Flavia Paes, Renata Teles Vieira, Leonardo Caixeta, Felipe Novaes, Tamires Marinho, Leonardo Ferreira Almada, Adriana Cardoso Silva, et Antonio Egidio Nardi. 2013. « Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Clinical Applications in Neurological and Psychiatric Disorders: An Overview ». *The Eurasian Journal of Medicine* 45 (3): 191-206. <https://doi.org/10.5152/eajm.2013.39>.
- Mainville, Odile. s. d. « Les bénéfiques de la position zéro-gravité | Tout Pour Le Dos ». Consulté le 16 février 2017. <http://www.toutpourledos.com/blog/95-les-benefices-de-la-position-zero-gravite.php>.
- Malatesta, Davide, et Corinne Caillaud. 2004. « Analyse fractale de la marche : application au sujet âgé ». *Science & Motricité*, n° 53: 83-103. <https://doi.org/10.3917/sm.053.0083>.

- Malinowski, Peter. 2013. « Neural Mechanisms of Attentional Control in Mindfulness Meditation ». *Frontiers in Neuroscience* 7. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00008>.
- Manuello, Jordi, Ugo Vercelli, Andrea Nani, Tommaso Costa, et Franco Cauda. 2016. « Mindfulness Meditation and Consciousness: An Integrative Neuroscientific Perspective ». *Consciousness and Cognition* 40 (février): 67-78. <https://doi.org/10.1016/j.con-cog.2015.12.005>.
- Marionneau, Adeline, Marie-Laure Servant, et Jean-Michel Albaret. 2016. « EPSiD - Evaluation Psychomotrice des Signes Doux », décembre, 12.
- Martuzzi, Roberto, Ramachandran Ramani, Maolin Qiu, Xilin Shen, Xenophon Papademetris, et R. Todd Constable. 2011. « A Whole-Brain Voxel Based Measure of Intrinsic Connectivity Contrast Reveals Local Changes in Tissue Connectivity with Anesthetic without a Prior Assumptions on Thresholds or Regions of Interest ». *NeuroImage* 58 (4): 1044-50. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.075>.
- Mayer, Emeran A. 2011. « Gut Feelings: The Emerging Biology of Gut–Brain Communication ». *Nature Reviews Neuroscience* 12 (8): 453-66. <https://doi.org/10.1038/nrn3071>.
- McCraty, Rollin, et Maria A. Zayas. 2014. « Cardiac Coherence, Self-Regulation, Autonomic Stability, and Psychosocial Well-Being ». *Frontiers in Psychology* 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01090>.
- McEwen, B. S. 2000. « Allostasis and Allostatic Load: Implications for Neuropsychopharmacology ». *Neuropsychopharmacology* 22 (2): 108-24. [https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(99\)00129-3](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(99)00129-3).
- McIntosh, A. R, et F. Gonzalez-Lima. 1994. « Structural Equation Modeling and Its Application to Network Analysis in Functional Brain Imaging ». *Human Brain Mapping* 2 (1-2): 2-22. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020104>.
- « Méditation transcendantale ». 2020. In *Wikipédia*. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9ditation_transcendantale&oldid=172073429.
- Mehling, Wolf E., Viranjini Gopisetty, Jennifer Daubenmier, Cynthia J. Price, Frederick M. Hecht, et Anita Stewart. 2009. « Body Awareness: Construct and Self-Report Measures ». *PloS One* 4 (5): e5614. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005614>.
- Mehling, Wolf E., Cynthia Price, Jennifer J. Daubenmier, Mike Acree, Elizabeth Bartmess, et Anita Stewart. 2012. « The Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness (MAIA) ». *PLOS ONE* 7 (11): e48230. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048230>.
- Mellman, T. A., V. Bustamante, A. I. Fins, W. R. Pigeon, et B. Nolan. 2002. « REM sleep and the early development of posttraumatic stress disorder ». *Am J Psychiatry* 159 (10): 1696-1701. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.10.1696>.
- Mellman, T. A., B. Nolan, J. Hebding, R. Kulick-Bell, et R. Dominguez. 1997. « A polysomnographic comparison of veterans with combat-related PTSD, depressed men, and non-ill controls ». *Sleep* 20 (1): 46-51.
- Menon, V. 2011. « Large-Scale Brain Networks and Psychopathology: A Unifying Triple Network Model ». *Trends Cogn Sci* 15 (10): 483-506. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>.
- Menon, V., et L. Q. Uddin. 2010. « Saliency, Switching, Attention and Control: A Network Model of Insula Function ». *Brain Struct Funct* 214 (5-6): 655-67. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>.

- Minassian, A., A. X. Maihofer, D. G. Baker, et al. 2015. « Association of predeployment heart rate variability with risk of postdeployment posttraumatic stress disorder in active-duty marines ». *JAMA Psychiatry* 72 (octobre): 979-86. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0922>.
- M.-O. Krebs et S. Mouchet. 2007. « Signes neurologiques mineurs et schizophrénie : revue des données actuelles ». *Revue Neurologique* 1030 (12): 1149.
- Moëlo, Alan. 2020. « Influence de la pratique sportive sur l'humeur en Sous-marin Nucléaire Lanceur d'Engins (SNLE) », janvier, 50.
- Monestès, Jean-Louis, et Céline Baeyens. 2016. *L'approche transdiagnostique en psychopathologie*. Dunod. <https://doi.org/10.3917/dunod.mones.2016.01>.
- Monroe, Derek C., Robert S. Blumenfeld, David B. Keator, Ana Solodkin, et Steven L. Small. 2020. « One Season of Head-to-Ball Impact Exposure Alters Functional Connectivity in a Central Autonomic Network ». *NeuroImage* 223 (décembre): 117306. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117306>.
- Morin, Edgar. 1997. « Edgar Morin : De la réforme de l'Université ». 2 mai 1997. <https://ciret-transdisciplinarity.org/locarno/loca5c2.php>.
- Neuner, Irene, Jorge Arrubla, Cornelius J. Werner, Konrad Hitz, Frank Boers, Wolfram Kawohl, et N. Jon Shah. 2014. « The Default Mode Network and EEG Regional Spectral Power: A Simultaneous FMRI-EEG Study ». Édité par Dante R. Chialvo. *PLoS ONE* 9 (2): e88214. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088214>.
- Newman, M. E. J. 2004. « Fast algorithm for detecting community structure in networks ». *Physical Review E* 69 (6): 066133. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.69.066133>.
- Neylan, T. C., C. R. Marmar, T. J. Metzler, D. S. Weiss, D. F. Zatzick, K. L. Delucchi, R. M. Wu, et F. B. Schoenfeld. 1998. « Sleep disturbances in the Vietnam generation: findings from a nationally representative sample of male Vietnam veterans ». *Am J Psychiatry* 155 (7): 929-33. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.7.929>.
- Nicholson, Andrew A., Karl J. Friston, Peter Zeidman, Sherain Harricharan, Margaret C. McKinnon, Maria Densmore, Richard W. J. Neufeld, et al. 2017. « Dynamic Causal Modeling in PTSD and Its Dissociative Subtype: Bottom-up versus Top-down Processing within Fear and Emotion Regulation Circuitry ». *Human Brain Mapping* 38 (11): 5551-61. <https://doi.org/10.1002/hbm.23748>.
- Nicolas, Florian. 2017. « Intérêt d'une Intervention EMDR Systématique et Précoce Dans La Prévention Du Trouble de Stress Post-Traumatique Chez Les Patients d'un Trauma Center de Niveau 1 ». In *Undefined*. /paper/Int%C3%A9r%C3%AAt-d%27une-intervention-EMDR-syst%C3%A9matique-et-la-Nicolas/ae279e6fe0c2ea2d059bc47b76521472445f3ee9.
- Nielsen, T. A., et P. Stenstrom. 2005. « What are the memory sources of dreaming? » *Nature* 437 (7063): 1286-89. <https://doi.org/10.1038/nature04288>.
- Nieto-Castanon, Alfonso. 2020. *Handbook of functional connectivity Magnetic Resonance Imaging methods in CONN*.
- Ohayon, M. M., et C. M. Shapiro. 2000. « Sleep disturbances and psychiatric disorders associated with posttraumatic stress disorder in the general population ». *Comprehensive Psychiatry* 41 (6): 469-78.

- Olatunji, Bunmi O., Josh M. Cisler, et David F. Tolin. 2007. « Quality of Life in the Anxiety Disorders: A Meta-Analytic Review ». *Clinical Psychology Review* 27 (5): 572-81. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.01.015>.
- Ou, Jinli, Li Xie, Changfeng Jin, Xiang Li, Dajiang Zhu, Rongxin Jiang, Yaowu Chen, Jing Zhang, Lingjiang Li, et Tianming Liu. 2015. « Characterizing and Differentiating Brain State Dynamics via Hidden Markov Models ». *Brain Topography* 28 (5): 666-79. <https://doi.org/10.1007/s10548-014-0406-2>.
- Perreaut-Pierre, Édith, Emmanuel de Romémont, et Christophe Baroche. 2016. *Comprendre et pratiquer les techniques d'optimisation du potentiel: une méthode personnalisée pour mobiliser ses ressources ; être et rester au TOP*. Paris: InterÉditions.
- « Phrénologie ». 2020. In *Wikipédia*. <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Phr%C3%A9nologie&oldid=177224950>.
- Pichot, Vincent, Emmanuelle Bourin, Frédéric Roche, Martin Garet, Jean-Michel Gaspoz, David Duverney, Anestis Antoniadis, Jean-René Lacour, et Jean-Claude Barthélémy. 2002. « Quantification of Cumulated Physical Fatigue at the Workplace ». *Pflügers Archiv* 445 (2): 267-72. <https://doi.org/10.1007/s00424-002-0917-7>.
- Pichot, Vincent, F. Roche, J. M. Gaspoz, F. Enjolras, A. Antoniadis, P. Minini, F. Costes, T. Busso, J. R. Lacour, et J. C. Barthélémy. 2000. « Relation between Heart Rate Variability and Training Load in Middle-Distance Runners ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 32 (10): 1729-36. <https://doi.org/10.1097/00005768-200010000-00011>.
- Pilgrim, Ian, et Richard P. Taylor. 2018. « Fractal Analysis of Time-Series Data Sets: Methods and Challenges ». *Fractal Analysis*, novembre. <https://doi.org/10.5772/intechopen.81958>.
- Pincus, S. M. 1991. « Approximate Entropy as a Measure of System Complexity. » *Proceedings of the National Academy of Sciences* 88 (6): 2297-2301. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.6.2297>.
- . 2000. « Approximate Entropy in Cardiology ». *Herzschrittmachertherapie Und Elektrophysiologie* 11 (3): 139-50. <https://doi.org/10.1007/s003990070033>.
- Pincus, Steven M. 2001. « Assessing Serial Irregularity and Its Implications for Health ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 954 (1): 245-67. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb02755.x>.
- Pincus, Steven M., Igor M. Gladstone, et Richard A. Ehrenkranz. 1991. « A Regularity Statistic for Medical Data Analysis ». *Journal of Clinical Monitoring* 7 (4): 335-45. <https://doi.org/10.1007/BF01619355>.
- Pincus, Steven M, et Richard R Viscarello. 1992. « Approximate entropy: a regularity measure for fetal heart rate analysis ». *Obstet Gynecol* 79 (2): 249-55.
- « Pleine conscience ». 2020. In *Wikipédia*. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Pleine_conscience&oldid=173548176.
- Pole, Nnamdi. 2007. « The Psychophysiology of Posttraumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis ». *Psychological Bulletin* 133 (5): 725-46. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.5.725>.
- Porges, S. W. 1995. « Cardiac Vagal Tone: A Physiological Index of Stress ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 19 (2): 225-33. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(94\)00066-a](https://doi.org/10.1016/0149-7634(94)00066-a).

- . 2001. « The Polyvagal Theory: Phylogenetic Substrates of a Social Nervous System ». *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology* 42 (2): 123-46. [https://doi.org/10.1016/s0167-8760\(01\)00162-3](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(01)00162-3).
- . 2007. « The Polyvagal Perspective ». *Biological Psychology* 74 (2): 116-43. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.06.009>.
- . 2009. « The Polyvagal Theory: New Insights into Adaptive Reactions of the Autonomic Nervous System ». *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 76 (Suppl_2): S86-90. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76.s2.17>.
- Porges, Stephen W. 2007. « A Phylogenetic Journey through the Vague and Ambiguous Xth Cranial Nerve: A Commentary on Contemporary Heart Rate Variability Research ». *Biological Psychology* 74 (2): 301-7. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.08.007>.
- Prakash, Ruchika Shaurya, Mariam A. Hussain, et Brittney Schirda. 2015. « The Role of Emotion Regulation and Cognitive Control in the Association between Mindfulness Disposition and Stress. » *Psychology and Aging* 30 (1): 160-71. <https://doi.org/10.1037/a0038544>.
- Przybyslawski, Jean, et Susan J. Sara. 1997. « Reconsolidation of Memory after Its Reactivation ». *Behavioural Brain Research* 84 (1-2): 241-46. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(96\)00153-2](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(96)00153-2).
- « Qu'est-ce que la Pleine Conscience ? » s. d. Consulté le 6 août 2020. <https://www.association-mindfulness.org/quest-ce-que-la-mindfulness.php>.
- Rabellino, Daniela, Maria Densmore, Jean Théberge, Margaret C. McKinnon, et Ruth A. Lanius. 2018. « The Cerebellum after Trauma: Resting-State Functional Connectivity of the Cerebellum in Posttraumatic Stress Disorder and Its Dissociative Subtype ». *Human Brain Mapping* 39 (8): 3354-74. <https://doi.org/10.1002/hbm.24081>.
- Rafferty, L. A., P. E. Cawkill, S. a. M. Stevelink, K. Greenberg, et N. Greenberg. 2018. « Dementia, Post-Traumatic Stress Disorder and Major Depressive Disorder: A Review of the Mental Health Risk Factors for Dementia in the Military Veteran Population ». *Psychological Medicine* 48 (9): 1400-1409. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001386>.
- Raichle, M. E., A. M. MacLeod, A. Z. Snyder, W. J. Powers, D. A. Gusnard, et G. L. Shulman. 2001. « A Default Mode of Brain Function ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98 (2): 676-82. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>.
- Ramírez-Barrantes, Ricardo, Marcelo Arancibia, Jana Stojanova, Mauricio Aspé-Sánchez, Claudio Córdova, et Rodrigo A. Henríquez-Ch. 2019. « Default Mode Network, Meditation, and Age-Associated Brain Changes: What Can We Learn from the Impact of Mental Training on Well-Being as a Psychotherapeutic Approach? » *Neural Plasticity* 2019 (avril): e7067592. <https://doi.org/10.1155/2019/7067592>.
- Rauch, Scott L., Lisa M. Shin, et Elizabeth A. Phelps. 2006. « Neurocircuitry Models of Posttraumatic Stress Disorder and Extinction: Human Neuroimaging Research—Past, Present, and Future ». *Biological Psychiatry* 60 (août): 376-82. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.06.004>.
- « Recommendations | Post-Traumatic Stress Disorder | Guidance | NICE ». s. d. Consulté le 27 janvier 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng116/chapter/Recommendations>.

- Reinertsen, Erik, Shamim Nemati, Adriana N Vest, Viola Vaccarino, Rachel Lampert, Amit J Shah, et Gari D Clifford. 2017. « Heart rate-based window segmentation improves accuracy of classifying posttraumatic stress disorder using heart rate variability measures ». *Physiological Measurement* 38 (6): 1061-76. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aa6e9c>.
- Renwick, Douglas. 2003. « Line manager involvement in HRM: an inside view ». *Employee Relations* 25 (3): 262-80. <https://doi.org/10.1108/01425450310475856>.
- Reuveni, Inbal, Omer Bonne, Ruti Giesser, Tamir Shragai, Gilad Lazarovits, Moshe Isserles, Shaul Schreiber, Atira S. Bick, et Netta Levin. 2016. « Anatomical and Functional Connectivity in the Default Mode Network of Post-Traumatic Stress Disorder Patients after Civilian and Military-Related Trauma: Anatomical and Functional Connectivity in PTSD ». *Human Brain Mapping* 37 (2): 589-99. <https://doi.org/10.1002/hbm.23051>.
- Richard Ridderinkhof, K., B. U. Forstmann, S. A. Wylie, B. Burle, et W. P. van den Wildenberg. 2011. « Neurocognitive Mechanisms of Action Control: Resisting the Call of the Sirens ». *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* 2 (2): 174-92. <https://doi.org/10.1002/wcs.99>.
- Richman, Joshua S., et J. Randall Moorman. 2000. « Physiological Time-Series Analysis Using Approximate Entropy and Sample Entropy ». *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 278 (6): H2039-49. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.278.6.H2039>.
- Riddle, James R., Tyler C. Smith, Besa Smith, Thomas E. Corbeil, Charles C. Engel, Timothy S. Wells, Charles W. Hoge, Joyce Adkins, Mark Zamorski, et Dan Blazer. 2007. « Millennium Cohort: The 2001–2003 Baseline Prevalence of Mental Disorders in the U.S. Military ». *Journal of Clinical Epidemiology* 60 (février): 192-201. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2006.04.008>.
- Riganello, Francesco, Stephen Karl Larroque, Mohamed Ali Bahri, Lizette Heine, Charlotte Martial, Manon Carrière, Vanessa Charland-Verville, et al. 2018. « A Heartbeat Away From Consciousness: Heart Rate Variability Entropy Can Discriminate Disorders of Consciousness and Is Correlated With Resting-State fMRI Brain Connectivity of the Central Autonomic Network ». *Frontiers in Neurology* 9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00769>.
- Rigoulot, Simon. 2009. « Impact comportemental et électrophysiologique de l'information émotionnelle en vision périphérique ».
- Roebroeck, Alard, Elia Formisano, et Rainer Goebel. 2005. « Mapping Directed Influence over the Brain Using Granger Causality and fMRI ». *NeuroImage* 25 (1): 230-42. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.11.017>.
- Roque, Adriano L., Vitor E. Valenti, Heraldo L. Guida, Mônica F. Campos, André Knap, Luiz Carlos M. Vanderlei, Celso Ferreira, et Luiz Carlos de Abreu. 2013. « The Effects of Different Styles of Musical Auditory Stimulation on Cardiac Autonomic Regulation in Healthy Women ». *Noise and Health* 15 (janvier): 281. <https://doi.org/10.4103/1463-1741.113527>.
- Rosazza, Cristina, et Ludovico Minati. 2011. « Resting-State Brain Networks: Literature Review and Clinical Applications ». *Neurological Sciences* 32 (5): 773-85. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0636-y>.

- Rosenstein, Michael T., James J. Collins, et Carlo J. De Luca. 1993. « A Practical Method for Calculating Largest Lyapunov Exponents from Small Data Sets ». *Physica D: Nonlinear Phenomena* 65 (1-2): 117-34. [https://doi.org/10.1016/0167-2789\(93\)90009-P](https://doi.org/10.1016/0167-2789(93)90009-P).
- Ross, R. J., W. A. Ball, L. D. Sanford, A. R. Morrison, D. F. Dinges, S. M. Silver, N. B. Kribbs, F. D. Mulvaney, P. R. Gehrman, et D. E. McGinnis. 1999. « Rapid eye movement sleep changes during the adaptation night in combat veterans with posttraumatic stress disorder ». *Biol Psychiatry* 45 (7): 938-41.
- Rottschy, C., R. Langner, I. Dogan, K. Reetz, A. R. Laird, J. B. Schulz, P. T. Fox, et S. B. Eickhoff. 2012. « Modelling Neural Correlates of Working Memory: A Coordinate-Based Meta-Analysis ». *NeuroImage* 60 (1): 830-46. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.050>.
- Rubinov, Mikail, et Olaf Sporns. 2010. « Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations ». *NeuroImage, Computational Models of the Brain*, 52 (3): 1059-69. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>.
- Saad, Ziad S., Richard C. Reynolds, Hang Joon Jo, Stephen J. Gotts, Gang Chen, Alex Martin, et Robert W. Cox. 2013. « Correcting Brain-Wide Correlation Differences in Resting-State FMRI ». *Brain Connectivity* 3 (4): 339-52. <https://doi.org/10.1089/brain.2013.0156>.
- Sakoğlu, Ünal, Godfrey D. Pearlson, Kent A. Kiehl, Y. Michelle Wang, Andrew M. Michael, et Vince D. Calhoun. 2010. « A Method for Evaluating Dynamic Functional Network Connectivity and Task-Modulation: Application to Schizophrenia ». *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 23 (5): 351-66. <https://doi.org/10.1007/s10334-010-0197-8>.
- Schalock, Robert L., et Gary N. Siperstein, éd. 1996. *Quality of Life, Vol. 1: Conceptualization and Measurement*. Washington, D.C: Amer Assn on Intellectual & Devel.
- Schelling, G., B. Roozendaal, T. Krauseneck, M. Schmoelz, D. E. Quervain D, et J. Briegel. 2006. « Efficacy of Hydrocortisone in Preventing Posttraumatic Stress Disorder Following Critical Illness and Major Surgery ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1071 (juillet): 46-53. <https://doi.org/10.1196/annals.1364.005>.
- Schnyder, Ulrich. 2005. « Psychothérapies pour les PTSD – une vue d’ensemble ». *Psychotherapies* Vol. 25 (1): 39-52.
- Schooler, Jonathan W. 2002. « Re-Representing Consciousness: Dissociations between Experience and Meta-Consciousness ». *Trends in Cognitive Sciences* 6 (8): 339-44. [https://doi.org/10.1016/s1364-6613\(02\)01949-6](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(02)01949-6).
- Schulz, André, et Claus Vögele. 2015. « Interoception and Stress ». *Frontiers in Psychology* 6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00993>.
- Schulz, Steffen, Mandy Koschke, Karl-Jürgen Bär, et Andreas Voss. 2010. « The Altered Complexity of Cardiovascular Regulation in Depressed Patients ». *Physiological Measurement* 31 (3): 303-21. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/31/3/003>.
- Seeley, W. W., V. Menon, A. F. Schatzberg, J. Keller, G. H. Glover, H. Kenna, A. L. Reiss, et M. D. Greicius. 2007. « Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control ». *J Neurosci* 27 (9): 2349-56. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5587-06.2007>.

- Shadlen, Michael N., et Roozbeh Kiani. 2011. « Consciousness as a Decision to Engage ». *Characterizing Consciousness: From Cognition to the Clinic*, 27-46. https://doi.org/10.1007/978-3-642-18015-6_2.
- Shaffer, Fred, et J. P. Ginsberg. 2017. « An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms ». *Frontiers in Public Health* 5 (septembre). <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>.
- Shaffer, Fred, Rollin McCraty, et Christopher L. Zerr. 2014. « A Healthy Heart Is Not a Metronome: An Integrative Review of the Heart's Anatomy and Heart Rate Variability ». *Frontiers in Psychology* 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>.
- Shah, Amit J., Rachel Lampert, Jack Goldberg, Emir Veledar, J. Douglas Bremner, et Viola Vaccarino. 2013. « Posttraumatic Stress Disorder and Impaired Autonomic Modulation in Male Twins ». *Biological Psychiatry, Extinction and the Treatment of Anxiety Disorders*, 73 (11): 1103-10. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.019>.
- Shapiro, Francine. 1995. *Eye movement desensitization and reprocessing: Basic principles, protocols, and procedures*. Eye movement desensitization and reprocessing: Basic principles, protocols, and procedures. New York, NY, US: Guilford Press.
- Shaurya Prakash, Ruchika, Angeline A. De Leon, Maryanna Klatt, William Malarkey, et Beth Patterson. 2013. « Mindfulness Disposition and Default-Mode Network Connectivity in Older Adults ». *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 8 (1): 112-17. <https://doi.org/10.1093/scan/nss115>.
- Sin, Nancy L., Richard P. Sloan, Paula S. McKinley, et David M. Almeida. 2016. « Linking Daily Stress Processes and Laboratory-Based Heart Rate Variability in a National Sample of Midlife and Older Adults ». *Psychosomatic Medicine* 78 (5): 573-82. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000306>.
- Smith, Bruce W., J. Alexis Ortiz, Laurie E. Steffen, Erin M. Tooley, Kathryn T. Wiggins, Elizabeth A. Yeater, John D. Montoya, et Michael L. Bernard. 2011. « Mindfulness Is Associated with Fewer PTSD Symptoms, Depressive Symptoms, Physical Symptoms, and Alcohol Problems in Urban Firefighters. » *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 79 (5): 613-17. <https://doi.org/10.1037/a0025189>.
- Smith, Huston, et Philip Novak. 2004. *Buddhism: A Concise Introduction*. Reprint edition. New York: HarperOne.
- Smith, Stephen M., Karla L. Miller, Steen Moeller, Junqian Xu, Edward J. Auerbach, Mark W. Woolrich, Christian F. Beckmann, et al. 2012. « Temporally-Independent Functional Modes of Spontaneous Brain Activity ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 109 (8): 3131-36. <https://doi.org/10.1073/pnas.1121329109>.
- Snyder, Beverly A. 1997. « Expressive Art Therapy Techniques: Healing the Soul Through Creativity ». *The Journal of Humanistic Education and Development* 36 (2): 74-82. <https://doi.org/10.1002/j.2164-4683.1997.tb00375.x>.
- Solomon, Zahava, et Mario Mikulincer. 2006. « Trajectories of PTSD: A 20-Year Longitudinal Study ». *American Journal of Psychiatry* 163 (avril): 659-66. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.4.659>.
- Sourty, Marion. 2016. « Analyse de la dynamique temporelle et spatiale des réseaux cérébraux spontanés obtenus en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ».

- Spiegel, David, Cathy Malchiodi, Amy Backos, et Kate Collie. 2006. « Art Therapy for Combat-Related PTSD: Recommendations for Research and Practice ». *Art Therapy* 23 (4): 157-64. <https://doi.org/10.1080/07421656.2006.10129335>.
- Spielberger, C. D., R. L. Gorsuch, et R. E. Lushene. 1970. « Manual for the State-Trait Anxiety Inventory ». <http://ubir.buffalo.edu/xmlui/handle/10477/2895>.
- Spielberger, C. D., et Irwin G. Sarason, éd. 1975. *Stress and Anxiety: V. 1*. 99th edition. Washington D.C.: Taylor & Francis Ltd.
- Spielberger, Charles D. 1995. *Stress And Emotion: Anxiety, Anger and Curiosity: V. 15*. Taylor & Francis.
- Spoormaker, V. I., et P. Montgomery. 2008. « Disturbed Sleep in Post-Traumatic Stress Disorder: Secondary Symptom or Core Feature? » *Sleep Med Rev* 12 (3): 169-84. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.08.008>.
- Steenkamp, Maria M., Brett T. Litz, et Charles R. Marmar. 2020. « First-Line Psychotherapies for Military-Related PTSD ». *JAMA* 323 (7): 656-57. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.20825>.
- Stefanski, Andrzej, Artur Dabrowski, et Tomasz Kapitaniak. 2005. « Evaluation of the Largest Lyapunov Exponent in Dynamical Systems with Time Delay ». *Chaos, Solitons & Fractals* 23 (5): 1651-59. <https://doi.org/10.1016/j.chaos.2004.06.051>.
- Stein, Dan J., Marylene Cloitre, Charles B. Nemeroff, David J. Nutt, Soraya Seedat, Arieh Y. Shalev, Hans-Ulrich Wittchen, et Joseph Zohar. 2009. « Cape Town Consensus on Post-traumatic Stress Disorder ». *CNS Spectrums* 14 (1 Suppl 1): 52-58.
- Stephenson, Kyle R., Tracy L. Simpson, Michelle E. Martinez, et David J. Kearney. 2017. « Changes in Mindfulness and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Among Veterans Enrolled in Mindfulness-Based Stress Reduction ». *Journal of Clinical Psychology* 73 (3): 201-17. <https://doi.org/10.1002/jclp.22323>.
- Sudhyadhom, Atchar, Ihtsham U. Haq, Kelly D. Foote, Michael S. Okun, et Frank J. Bova. 2009. « A high resolution and high contrast MRI for differentiation of subcortical structures for DBS targeting: The Fast Gray Matter Acquisition T1 Inversion Recovery (FGATIR) ». *NeuroImage, International Brain Mapping & Intraoperative Surgical Planning Society (IBMISPS)*, 47 (août): T44-52. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.04.018>.
- Sullan, Molly J, Anastasia A Bohsali, Joseph M Gullett, Russell M Bauer, et Thomas H Mareci. 2014. « The Locus Coeruleus and Sleep-Wake Disturbances in Veterans with MTBI », 7.
- Sun, Shasha, Chuanlin Hu, Junhao Pan, Chengyi Liu, et Miner Huang. 2019. « Trait Mindfulness Is Associated With the Self-Similarity of Heart Rate Variability ». *Frontiers in Psychology* 10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00314>.
- Sylvester, C. M., M. Corbetta, M. E. Raichle, T. L. Rodebaugh, B. L. Schlaggar, Y. I. Sheline, C. F. Zorumski, et E. J. Lenze. 2012. « Functional network dysfunction in anxiety and anxiety disorders ». *Trends in Neurosciences* 35 (9): 527-35. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.04.012>.
- Tan, Gabriel, Tam K. Dao, Lorie Farmer, Roy John Sutherland, et Richard Gevirtz. 2010. « Heart Rate Variability (HRV) and Posttraumatic Stress Disorder (PTSD): A Pilot Study ». *Applied Psychophysiology and Biofeedback* 36 (août): 27-35. <https://doi.org/10.1007/s10484-010-9141-y>.

- Tarrier, N., C. Sommerfield, H. Pilgrim, et L. Humphreys. 1999. « Cognitive Therapy or Imaginal Exposure in the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder. Twelve-Month Follow-Up. » *The British Journal of Psychiatry* 175 (décembre): 571-75. <https://doi.org/10.1192/bjp.175.6.571>.
- Tarvainen, Mika P., Juha-Pekka Niskanen, Jukka A. Lipponen, Perttu O. Ranta-Aho, et Pasi A. Karjalainen. 2014. « Kubios HRV--Heart Rate Variability Analysis Software ». *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 113 (1): 210-20. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2013.07.024>.
- Thayer, Julian F., Fredrik Ahs, Mats Fredrikson, John J. Sollers, et Tor D. Wager. 2012. « A Meta-Analysis of Heart Rate Variability and Neuroimaging Studies: Implications for Heart Rate Variability as a Marker of Stress and Health ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 36 (2): 747-56. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>.
- Thayer, Julian F., Anita L. Hansen, Evelyn Saus-Rose, et Bjorn Helge Johnsen. 2009. « Heart Rate Variability, Prefrontal Neural Function, and Cognitive Performance: The Neurovisceral Integration Perspective on Self-Regulation, Adaptation, and Health ». *Annals of Behavioral Medicine: A Publication of the Society of Behavioral Medicine* 37 (2): 141-53. <https://doi.org/10.1007/s12160-009-9101-z>.
- Thayer, Julian F., et Richard D. Lane. 2009. « Claude Bernard and the Heart–Brain Connection: Further Elaboration of a Model of Neurovisceral Integration ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 33 (2): 81-88. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.004>.
- Thayer, R. E., J. R. Newman, et T. M. McClain. 1994. « Self-Regulation of Mood: Strategies for Changing a Bad Mood, Raising Energy, and Reducing Tension ». *Journal of Personality and Social Psychology* 67 (5): 910-25. <https://doi.org/10.1037//0022-3514.67.5.910>.
- Thayer, Robert E. 1967. « Measurement of Activation through Self-Report ». *Psychological Reports* 20 (2): 663-78. <https://doi.org/10.2466/pr0.1967.20.2.663>.
- . 1978. « Factor Analytic and Reliability Studies on the Activation-Deactivation Adjective Check List ». *Psychological Reports* 42 (3): 747-56. <https://doi.org/10.2466/pr0.1978.42.3.747>.
- . 1986. « Activation–Deactivation Adjective Check List: Current overview and structural analysis ». *Psychological Reports* 58 (2): 607-14. <https://doi.org/10.2466/pr0.1986.58.2.607>.
- . 1989. *The biopsychology of mood and arousal*. The biopsychology of mood and arousal. New York, NY, US: Oxford University Press.
- Traber, Delphine. 2019. « Comment prévenir le trouble de stress post traumatique? Reflexion et application chez les professionnels à risques de la région Auvergne Rhône-Alpes. » These de doctorat, Université Grenoble Alpes (ComUE). <http://www.theses.fr/2019GREAS009>.
- Trousselard, M., D. Steiler, D. Claverie, et F. Canini. 2016. « Comment mesurer la mindfulness? Problèmes et perspectives ». *L'Encéphale* 42 (1): 99-104. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2013.09.004>.
- Trousselard, Marion, Dominique Steiler, Christian Raphael, Corinne Cian, Raffi Duymedjian, Damien Claverie, et Frédéric Canini. 2010. « Validation of a French Version of the Freiburg Mindfulness Inventory - Short Version: Relationships between Mindfulness and

- Stress in an Adult Population ». *BioPsychoSocial Medicine* 4 (1): 8. <https://doi.org/10.1186/1751-0759-4-8>.
- Trujillo, Paula, Paul E. Summers, Emanuele Ferrari, Fabio A. Zucca, Michela Sturini, Luca T. Mainardi, Sergio Cerutti, et al. 2017. « Contrast Mechanisms Associated with Neuromelanin-MRI: Neuromelanin-MRI Contrast ». *Magnetic Resonance in Medicine* 78 (5): 1790-1800. <https://doi.org/10.1002/mrm.26584>.
- Tuthill, John C., et Eiman Azim. 2018. « Proprioception ». *Current Biology: CB* 28 (5): R194-203. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.01.064>.
- Valenza, G., M. Nardelli, G. Bertschy, A. Lanata, et E. P. Scilingo. 2014. « Mood States Modulate Complexity in Heartbeat Dynamics: A Multiscale Entropy Analysis ». *EPL (Europhysics Letters)* 107 (1): 18003. <https://doi.org/10.1209/0295-5075/107/18003>.
- Vollmer, Marcus. 2015. « A Robust, Simple and Reliable Measure of Heart Rate Variability Using Relative RR Intervals ». In *2015 Computing in Cardiology Conference (CinC)*, 609-12. Nice, France: IEEE. <https://doi.org/10.1109/CIC.2015.7410984>.
- Walach, Harald, Nina Buchheld, Valentin Buttenmüller, Norman Kleinknecht, et Stefan Schmidt. 2006. « Measuring mindfulness—the Freiburg Mindfulness Inventory (FMI) ». *Personality and Individual Differences* 40 (8): 1543-55. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2005.11.025>.
- Walker, M. P., et E. van der Helm. 2009. « Overnight Therapy? The Role of Sleep in Emotional Brain Processing ». *Psychological Bulletin* 135 (5): 731-48. <https://doi.org/10.1037/a0016570>.
- Wang, Ting, Jia Liu, Junran Zhang, Wang Zhan, Lei Li, Min Wu, Hua Huang, Hongyan Zhu, Graham J. Kemp, et Qiyong Gong. 2016. « Altered Resting-State Functional Activity in Posttraumatic Stress Disorder: A Quantitative Meta-Analysis ». *Scientific Reports* 6 (1): 27131. <https://doi.org/10.1038/srep27131>.
- Warshaw, M. G., E. Fierman, L. Pratt, M. Hunt, K. A. Yonkers, A. O. Massion, et M. B. Keller. 1993. « Quality of Life and Dissociation in Anxiety Disorder Patients with Histories of Trauma or PTSD ». *The American Journal of Psychiatry* 150 (10): 1512-16. <https://doi.org/10.1176/ajp.150.10.1512>.
- Watkins, Laura E., Kelsey R. Sprang, et Barbara O. Rothbaum. 2018. « Treating PTSD: A Review of Evidence-Based Psychotherapy Interventions ». *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 12 (novembre): 258. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00258>.
- Way, Baldwin M, J David Creswell, Naomi I Eisenberger, et Matthew D Lieberman. 2010. « Dispositional Mindfulness and Depressive Symptomatology: Correlations with Limbic and Self-Referential Neural Activity during Rest ». *Emotion (Washington, D.C.)* 10 (1): 12-24. <https://doi.org/10.1037/a0018312>.
- Weber, Cora Stefanie, Julian F. Thayer, Miriam Rudat, Petra H. Wirtz, Frank Zimmermann-Viehoff, Alexander Thomas, Frank H. Perschel, Petra C. Arck, et Hans C. Deter. 2010. « Low Vagal Tone Is Associated with Impaired Post Stress Recovery of Cardiovascular, Endocrine, and Immune Markers ». *European Journal of Applied Physiology* 109 (2): 201-11. <https://doi.org/10.1007/s00421-009-1341-x>.
- Weinstein, D., G. Kindlmann, et E. Lundberg. 1999. « Tensorlines: Advection-Diffusion Based Propagation through Diffusion Tensor Fields ». In *Proceedings Visualization '99 (Cat. No. 99CB37067)*, 249-530. San Francisco, CA, USA: IEEE. <https://doi.org/10.1109/VISUAL.1999.809894>.

- Weiting Chen, Zhizhong Wang, Hongbo Xie, et Wangxin Yu. 2007. « Characterization of Surface EMG Signal Based on Fuzzy Entropy ». *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering* 15 (2): 266-72. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2007.897025>.
- Whitfield-Gabrieli, S., J. M. Moran, A. Nieto-Castanon, C. Triantafyllou, R. Saxe, et J. D. Gabrieli. 2011. « Associations and Dissociations between Default and Self-Reference Networks in the Human Brain ». *NeuroImage* 55 (1): 225-32. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.048>.
- Whitfield-Gabrieli, Susan, et Alfonso Nieto-Castanon. 2012. « Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks ». *Brain Connectivity* 2 (3): 125-41. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>.
- Wilson, Gemma, Derek Farrell, Ian Barron, Jonathan Hutchins, Dean Whybrow, et Matthew D. Kiernan. 2018. « The Use of Eye-Movement Desensitization Reprocessing (EMDR) Therapy in Treating Post-Traumatic Stress Disorder—A Systematic Narrative Review ». *Frontiers in Psychology* 9. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00923>.
- Wu, Shuen-De, Chiu-Wen Wu, Shiou-Gwo Lin, Kung-Yen Lee, et Chung-Kang Peng. 2014. « Analysis of Complex Time Series Using Refined Composite Multiscale Entropy ». *Physics Letters A* 378 (20): 1369-74. <https://doi.org/10.1016/j.physleta.2014.03.034>.
- Xia, Mingrui, Jinhui Wang, et Yong He. 2013. « BrainNet Viewer: A Network Visualization Tool for Human Brain Connectomics ». *PLOS ONE* 8 (7): e68910. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068910>.
- Yehuda, Rachel, et Joseph LeDoux. 2007. « Response Variation Following Trauma: A Translational Neuroscience Approach to Understanding PTSD ». *Neuron* 56 (octobre): 19-32. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.09.006>.
- Yu, Hui, Yue Wang, Siobhan Pattwell, Deqiang Jing, Ting Liu, Yun Zhang, Kevin G. Bath, Francis S. Lee, et Zhe-Yu Chen. 2009. « Variant BDNF Val66Met polymorphism affects extinction of conditioned aversive memory ». *J Neurosci* 29 (13): 4056-64. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5539-08.2009>.
- Yu, Qingbao, Erik B. Erhardt, Jing Sui, Yuhui Du, Hao He, Devon Hjelm, Mustafa S. Cetin, et al. 2015. « Assessing Dynamic Brain Graphs of Time-Varying Connectivity in fMRI Data: Application to Healthy Controls and Patients with Schizophrenia ». *NeuroImage* 107 (février): 345-55. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.020>.
- Zecca, Luigi, Ruggero Fariello, Peter Riederer, David Sulzer, Alberto Gatti, et Davide Tampellini. 2002. « The absolute concentration of nigral neuromelanin, assayed by a new sensitive method, increases throughout the life and is dramatically decreased in Parkinson's disease ». *FEBS Letters* 510 (3): 216-20. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(01\)03269-0](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(01)03269-0).
- Zecca, Luigi, Antonella Stroppolo, Alberto Gatti, Davide Tampellini, Marco Toscani, Mario Gallorini, Giuseppe Giaveri, et al. 2004. « The Role of Iron and Copper Molecules in the Neuronal Vulnerability of Locus Coeruleus and Substantia Nigra during Aging ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101 (26): 9843-48. <https://doi.org/10.1073/pnas.0403495101>.
- Zeidman, Peter, Amirhossein Jafarian, Nadège Corbin, Mohamed L. Seghier, Adeel Razi, Cathy J. Price, et Karl J. Friston. 2019. « A Guide to Group Effective Connectivity Analysis,

- Part 1: First Level Analysis with DCM for FMRI ». *NeuroImage* 200 (octobre): 174-90. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.031>.
- Zekovic, Buga, et Rebecca Renwick. 2003. « Quality of Life for Children and Adolescents with Developmental Disabilities: Review of conceptual and methodological issues relevant to public policy ». *Disability & Society* 18 (1): 19-34. <https://doi.org/10.1080/713662199>.
- Zhang, Lei, He Li, David Benedek, Xiaoxia Li, et Robert Ursano. 2009. « A Strategy for the Development of Biomarker Tests for PTSD ». *Medical Hypotheses* 73 (3): 404-9. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.02.038>.
- Zhang, Meng, Chao Ma, Yanyan Luo, Ji Li, Qingwei Li, Yijun Liu, Cody Ding, et Jiang Qiu. 2016. « Neural basis of uncertain cue processing in trait anxiety ». *Scientific Reports* 6 (février): 21298. <https://doi.org/10.1038/srep21298>.

Annexes

ANNEXE 1. TABLEAU RÉCAPITULATIF DE LA PHARMACOLOGIE POUR LA PRISE EN CHARGE DU TSPT	246
ANNEXE 2. LISTE DES RÉSEAUX PROPOSÉS PAR CONN	250
ANNEXE 3. FORMULAIRE DE COMPATIBILITÉ IRM	258

Annexe 1. Tableau récapitulatif de la pharmacologie pour la prise en charge du TSPT

Classe pharmacologique	Efficacité observée	Référence	
ANTIDÉPRESSEURS	<ul style="list-style-type: none"> - balance bénéfique/effets secondaires favorables; - associent commodités d'utilisation (moindres effets systémiques, facilités d'utilisation et de prescription, risques acceptables en cas de surdosage) à des résultats probants; <p style="text-align: center;"><u>Molécules principales :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> * Sertaline : résultats positifs significatifs contre placebo. Recommandée en première intention par la FDA * Paroxétine : effets positifs notamment lors d'une prescription prolongée (un an), l'amélioration clinique est associée à une amélioration biologique témoignant d'une diminution de la réactivité de l'axe corticotrope * Trazodone et Venlafaxine molécules dont l'efficacité reste incertaine 	<p>Albucher et al., 2002</p> <p>Davidson et al., 1997</p> <p>Marshall et al., 2001</p> <p>Vermetten et al., 2006</p>	
	<p><i>Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Nefazodone est citée dans des études de faible puissance et aux résultats souvent peu significatifs 	<p>Albucher et al., 2002</p>
	<p><i>Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)</i></p>		
<p>NB : Il ne faut pas oublier que les antidépresseurs sont développés à l'origine pour le traitement de nombreuses pathologies psychiatriques, troubles anxieux (attaques de panique) et douleurs chroniques. Ces troubles sont souvent associés aux TSPT et leur traitement à visée symptomatique par antidépresseur est pleinement justifié, même si le noyau du TSPT n'est pas modifié significativement.</p>			
THYMORÉGULATEUR	<p><i>Lithium</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - agirait sur un facteur de transcription situé au carrefour des chaînes de transduction de l'activité des antidépresseurs - prescrits avec succès, mais on retrouve peu d'études sur le sujet en raison des nombreux effets secondaires et du suivi délicat qui en rendent sa prescription peu intéressante en clinique 	<p>Beaulieu et al., 2008</p> <p>Kitchner et al., 1985</p>	

ANXIOLYTIQUE	<i>Benzodiazépines</i>	<ul style="list-style-type: none"> - leur mécanisme d'action GABAergiques a conduit à leur prescription dans le TSPT avec néanmoins une absence d'efficacité sur les symptômes spécifiques du TSPT - une méta-analyse récente (incluant 18 études et 5236 sujets) a montré leurs effets indésirables et conduit à des restrictions de prescription voire une contre-indication 	<p>Shalev et al., 1998</p> <p>Guina et al., 2015</p>
HYPNOTIQUE		<p>la plupart de ces molécules se heurtent au problème de dépendance</p> <ul style="list-style-type: none"> - alternative intéressante : le zolpidem, car aucun effet rebond à l'arrêt du traitement n'a été rapporté et les symptômes de sevrage sont rares et comparables à ceux observés sous placebo. Cependant cette molécule, à spectre d'action peu étendu, n'est efficace que sur l'insomnie d'endormissement - la prescription de zolpidem, fréquente et étendue chez des vétérans des conflits irakiens et afghans souffrants de TSPT avec insomnie, est associée à de nombreux effets secondaires sans bénéfice pour la santé ni l'insomnie. à des effets indésirables du zolpidem et à de mauvais résultats pour la santé 	<p>Dieperink et al., 1999</p> <p>Shayegani et al., 2018</p>
ANTIÉPILEPTIQUES		<ul style="list-style-type: none"> - leur mécanisme d'action est intéressant : blocage du <i>kindling</i> ou embrasement par sensibilisation au niveau amygdalien - molécules étudiées : la lamotrigine, l'acide valproïque, le carbamazepine et le gabapentine. Efficacité observée sur la symptomatologie intrusive associée à une stabilisation des troubles de l'humeur effaçant la labilité émotionnelle. - la lamotrigine semblerait présenter des effets intéressants en utilisation précoce. - les anticonvulsivants sont fréquemment prescrits pour réduire les symptômes douloureux des patients, notamment les céphalées. 	<p>Berlin et al., 2007</p> <p>Hertzberg et al., 1999</p> <p>Petty et al., 2002</p> <p>Lipper et al., 1986</p> <p>Hamner et al., 2001</p> <p>Hertzberg et al., 1999</p> <p>Shiner et al, 2017</p>
NEUROLEPTIQUES		<ul style="list-style-type: none"> - relanceraient de manière efficace la neurotransmission dopaminergique suite au déséquilibre topologique (activation mésolimbique et inhibition frontale) des fonctions dopaminergiques qui s'installe dans les suites d'une confrontation traumatique - molécules principalement étudiées la rispéridone et l'olanzapine dont la prescription à faibles doses apparaît efficace notamment en add-on chez des patients présentant des flashbacks et des cauchemars avec reviviscence et les TSPT chroniques 	<p>Gessa et al., 2000</p> <p>Sullivan et al., 2006</p> <p>Bartzokis et al., 2004</p> <p>Monnelly et al., 2003</p>

<p style="text-align: center;">NEUROLEPTIQUES</p>	<ul style="list-style-type: none"> - deux méta-analyses (regroupant plus 12 essais cliniques contrôlés randomisés) montrent un bénéfice clinique, particulièrement sur les reviviscences, l'hypervigilance, et les comorbidités dépressives sans rapporter d'effets indésirables aux doses utilisées - chez des vétérans souffrant de TSPT, une étude randomisée contrôlée évaluant l'effet d'un traitement par risperidone en add-on d'un traitement par IRS de référence n'a montré aucun bénéfice de la risperidone sur les symptômes du TSPT 	<p>Reich et al., 2004</p> <p>Connell et al., 2013</p> <p>Han et al., 2014</p> <p>Liu et al., 2014</p> <p>Krystal et al., 2011</p>
<p style="text-align: center;">AGENTS ADRÉNOLYTIQUES</p>	<ul style="list-style-type: none"> - efficacité dans le traitement de symptômes tels les cauchemars et les symptômes d'hyper-éveil. - le propranolol (antagonistes des récepteurs β-adrénergiques) données préclinique : le traitement par les pourrait être efficace pour cibler la reconsolidation du souvenir. L'inhibition des récepteurs β-adrénergiques est une voie de prévention de la transition du TSA vers le TSPT. Le propranolol est un β-bloquant traversant la barrière hémato-encéphalique et est évalué en prévention secondaire dans plusieurs études avec des résultats prometteurs (étude clinique menée auprès des victimes des attentats de Paris ; - la prazosine (antagoniste des récepteurs α-1 adrénergiques) * est utilisée depuis de nombreuses années dans le traitement de l'HTA. Non sédative, la prazosine induit une diminution des réponses noradrénergiques cérébrales lors d'un stress et améliore significativement la qualité du sommeil, avec un bon profil de tolérance cardio-vasculaire. * administrée <i>per os</i> s'est révélée capable de réduire significativement la majorité des symptômes ressentis par des patients atteints de TSPT dont les cauchemars traumatiques 	<p>Famularo et al., 1988</p> <p>Vaiva et al., 2003</p> <p>Pitman et al., 2002</p> <p>Brunet et al., 2019</p> <p>Fleshner et al., 2011</p> <p>Raskind et al., 2013 Taylor et al., 2006, 2008</p> <p>Thompson et al., 2008</p> <p>Kung et al., 2012</p>

Tableau issu de (Belrose 2016)

Annexe 2. Liste des réseaux proposés par Conn

ROI order/clusters for Harvard-Oxford ROIs (Conn/rois/atlas.nii)

These clusters have been derived using CONN's default ROI clustering and ordering procedures (complete-linkage hierarchical clustering, Sorensen 1948; optimal leaf ordering for hierarchical clustering, Bar-Joseph et al. 2001) applied to Cambridge 1000-connectomes resting state dataset (n=198; http://www.nitrc.org/projects/fcon_1000;

dataset preprocessed and denoised using CONN19b default options for volume-based analyses, direct MNI normalization)

22 networks / 132 ROIs

pDMN (posterior Default Mode Network)

atlas.PC (Cingulate Gyrus, posterior division)

atlas.Precuneous (Precuneous Cortex)

aDMN (anterior Default Mode Network)

atlas.aMTG r (Middle Temporal Gyrus, anterior division Right)

atlas.aMTG l (Middle Temporal Gyrus, anterior division Left)

atlas.MedFC (Frontal Medial Cortex)

atlas.SubCalC (Subcallosal Cortex)

Thalamus

atlas.Thalamus r

atlas.Thalamus l

atlas.Caudate r

atlas.Caudate l

atlas.Accumbens r

atlas.Accumbens l

PaCiG (paracingulate Gyrus)

atlas.PaCiG r (Paracingulate Gyrus Right)

atlas.PaCiG l (Paracingulate Gyrus Left)

FPN (R) (Fronto Parietal Network, right hemisphere)

atlas.FP r (Frontal Pole Right)

atlas.SFG r (Superior Frontal Gyrus Right)

atlas.MidFG r (Middle Frontal Gyrus Right)

Lang (R) (Language Network, right Hemisphere)

atlas.IFG oper r (Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis Right)

atlas.toMTG r (Middle Temporal Gyrus, temporooccipital part Right)

atlas.pSMG r (Supramarginal Gyrus, posterior division Right)

Limbic / aPaHC (Limbic & anterior Parahippocampal Cortex)

atlas.aPaHC r (Parahippocampal Gyrus, anterior division Right)

atlas.aPaHC l (Parahippocampal Gyrus, anterior division Left)

atlas.aTFusC r (Temporal Fusiform Cortex, anterior division Right)

atlas.aTFusC l (Temporal Fusiform Cortex, anterior division Left)

atlas.pTFusC r (Temporal Fusiform Cortex, posterior division Right)

atlas.pTFusC l (Temporal Fusiform Cortex, posterior division Left)

atlas.Hippocampus r

atlas.Hippocampus l

atlas.Amygdala r

atlas.Amygdala l

Cerebellum / pPaHC (Cerebellum & posterior Parahippocampal Cortex)

atlas.pPaHC r (Parahippocampal Gyrus, posterior division Right)

atlas.pPaHC l (Parahippocampal Gyrus, posterior division Left)

atlas.Brain-Stem

atlas.Cereb3 l (Cerebellum 3 Left)

atlas.Cereb3 r (Cerebellum 3 Right)

atlas.Cereb9 l (Cerebellum 9 Left)

atlas.Cereb9 r (Cerebellum 9 Right)

atlas.Ver12 (Vermis 1 2)

atlas.Ver3 (Vermis 3)

atlas.Ver10 (Vermis 10)

ITG (Inferior Temporal Gyrus)

atlas.IFG tri r (Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis Right)

atlas.aITG r (Inferior Temporal Gyrus, anterior division Right)

atlas.aITG l (Inferior Temporal Gyrus, anterior division Left)

atlas.pITG r (Inferior Temporal Gyrus, posterior division Right)

atlas.pITG l (Inferior Temporal Gyrus, posterior division Left)

atlas.FOrb r (Frontal Orbital Cortex Right)

atlas.FOrb l (Frontal Orbital Cortex Left)

FPN / Lang (L) (Fronto Parietal & Language Network, left hemisphere)

atlas.FP l (Frontal Pole Left)

atlas.SFG l (Superior Frontal Gyrus Left)

atlas.MidFG l (Middle Frontal Gyrus Left)

atlas.IFG tri l (Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis Left)

atlas.IFG oper l (Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis Left)

atlas.toMTG l (Middle Temporal Gyrus, temporooccipital part Left)

atlas.pSMG l (Supramarginal Gyrus, posterior division Left)

Auditory (Auditory areas)

atlas.IC r (Insular Cortex Right)

atlas.IC l (Insular Cortex Left)

atlas.SMA r (Juxtapositional Lobule Cortex -formerly Supplementary Motor Cortex- Right)

atlas.SMA L(Juxtapositional Lobule Cortex -formerly Supplementary Motor Cortex- Left)

atlas.CO r (Central Opercular Cortex Right)

atlas.CO l (Central Opercular Cortex Left)

atlas.PO r (Parietal Operculum Cortex Right)

atlas.PO l (Parietal Operculum Cortex Left)

atlas.PP r (Planum Polare Right)

atlas.PP l (Planum Polare Left)

atlas.HG r (Heschl's Gyrus Right)

atlas.HG l (Heschl's Gyrus Left)

atlas.PT r (Planum Temporale Right)

atlas.PT l (Planum Temporale Left)

Cereb Crus (Cerebellar Crus)

atlas.Cereb1 l (Cerebellum Crus1 Left)

atlas.Cereb1 r (Cerebellum Crus1 Right)

atlas.Cereb2 l (Cerebellum Crus2 Left)

atlas.Cereb2 r (Cerebellum Crus2 Right)

atlas.Cereb7 l (Cerebellum 7b Left)

atlas.Cereb7 r (Cerebellum 7b Right)

Motor (Motor areas)

atlas.PreCG r (Precentral Gyrus Right)

atlas.PreCG l (Precentral Gyrus Left)

atlas.PostCG r (Postcentral Gyrus Right)

atlas.PostCG l (Postcentral Gyrus Left)

IDMN (lateral Default Mode Network areas)

atlas.pMTG r (Middle Temporal Gyrus, posterior division Right)

atlas.pMTG l (Middle Temporal Gyrus, posterior division Left)

atlas.AG r (Angular Gyrus Right)

atlas.AG l (Angular Gyrus Left)

STG (Superior Temporal Gyrus)

atlas.TP r (Temporal Pole Right)

atlas.TP l (Temporal Pole Left)

atlas.aSTG r (Superior Temporal Gyrus, anterior division Right)

atlas.aSTG l (Superior Temporal Gyrus, anterior division Left)

atlas.pSTG r (Superior Temporal Gyrus, posterior division Right)

atlas.pSTG l (Superior Temporal Gyrus, posterior division Left)

Salience (Salience network)

atlas.AC (Cingulate Gyrus, anterior division)

atlas.FO r (Frontal Operculum Cortex Right)

atlas.FO l (Frontal Operculum Cortex Left)

atlas.Putamen r

atlas.Putamen l

atlas.Pallidum r

atlas.Pallidum l

aSMG (anterior Supramarginal Gyrus)

atlas.aSMG r (Supramarginal Gyrus, anterior division Right)

atlas.aSMG l (Supramarginal Gyrus, anterior division Left)

Visual. Primary (primary Visual areas)

atlas.ICC r (Intracalcarine Cortex Right)

atlas.ICC l (Intracalcarine Cortex Left)

atlas.Cuneal r (Cuneal Cortex Right)

atlas.Cuneal l (Cuneal Cortex Left)

atlas.LG r (Lingual Gyrus Right)

atlas.LG l (Lingual Gyrus Left)

atlas.SCC r (Supracalcarine Cortex Right)

atlas.SCC l (Supracalcarine Cortex Left)

Visual. Secondary (secondary Visual areas)

atlas.iLOC r (Lateral Occipital Cortex, inferior division Right)

atlas.iLOC l (Lateral Occipital Cortex, inferior division Left)

atlas.TOFusC r (Temporal Occipital Fusiform Cortex Right)

atlas.TOFusC l (Temporal Occipital Fusiform Cortex Left)

atlas.OFusG r (Occipital Fusiform Gyrus Right)

atlas.OFusG l (Occipital Fusiform Gyrus Left)

atlas.OP r (Occipital Pole Right)

atlas.OP l (Occipital Pole Left)

DAN (Dorsal Attention Network)

atlas.toITG r (Inferior Temporal Gyrus, temporooccipital part Right)

atlas.toITG l (Inferior Temporal Gyrus, temporooccipital part Left)

atlas.SPL r (Superior Parietal Lobule Right)

atlas.SPL l (Superior Parietal Lobule Left)

sLOC (superior Latereal Occipital Cortex)

atlas.sLOC r (Lateral Occipital Cortex, superior division Right)

atlas.sLOC l (Lateral Occipital Cortex, superior division Left)

Cerebellum

atlas.Cereb45 l (Cerebelum 4 5 Left)

atlas.Cereb45 r (Cerebelum 4 5 Right)

atlas.Cereb6 l (Cerebelum 6 Left)

atlas.Cereb6 r (Cerebelum 6 Right)

atlas.Cereb8 l (Cerebelum 8 Left)

atlas.Cereb8 r (Cerebelum 8 Right)

atlas.Cereb10 l (Cerebelum 10 Left)

atlas.Cereb10 r (Cerebelum 10 Right)

atlas.Ver45 (Vermis 4 5)

atlas.Ver6 (Vermis 6)

atlas.Ver7 (Vermis 7)

atlas.Ver8 (Vermis 8)

atlas.Ver9 (Vermis 9)

Annexe 3. Formulaire de compatibilité IRM



ASSISTANCE
PUBLIQUE HÔPITAUX
DE PARIS
BICÊTRE

Service de Neuroradiologie
Diagnostique et Thérapeutique



78 Rue du Général Leclerc
94275 Le Kremlin Bicêtre cedex

Accueil et Rendez-vous : ☎ 01 45 21 28 28 Fax 01 45 21 28 08

QUESTIONNAIRE D'IRM

A ramener, complété et signé le jour de l'examen

Nom :
Prénom :
Date de Naissance : Poids :
Adresse :

% Domicile : % Professionnel :

En raison de l'utilisation d'un champ magnétique puissant pour la réalisation de l'examen d'IRM, il est important de répondre aux questions suivantes.

ÊTES-VOUS PORTEUR (entourer la bonne réponse)

- D'un Pace-maker (pile pour le cœur) ? Oui Non
- De clips vasculaires cérébraux ou autres ? Oui Non
Nom et référence du matériel obligatoire :
Date de pose : Marque et Référence :
- De valve cardiaque, de Stent ou Prothèse Aortique ? Oui Non
Nom et Référence du matériel obligatoire :
Date d'intervention : Marque et Référence :
- D'Implants Auditifs ? Oui Non
- De Pompe à Insuline ? Oui Non
- Avez-vous été exposé ou reçu des fragments métalliques (ex : dans les yeux) ? Oui Non
- Pensez-vous être enceinte ou susceptible de l'être ? Oui Non
- Allaitez-vous ? Oui Non
- Etes-vous claustrophobe ? Oui Non
- Présentez-vous des antécédents d'allergie grave ? Oui Non
- Portez-vous des Patch (ex : cardiaque, pour le tabac...) ? Oui Non

Si oui vous devez amener un patch neuf car il faudra retirer celui que vous portez pour l'examen

Si vous avez répondu OUI à l'une des questions ci-dessus, veuillez nous contacter au 01.45.21.28.28 ou au 01.45.21.26.02/26.01 avant le jour de l'examen.

Je certifie sur l'honneur l'exactitude de ces réponses.

DATE :

SIGNATURE :

PLAN de l'HÔPITAL au Dos

Titre : Étude des corrélats neurophysiologiques de la pleine conscience : Intérêt pour le Trouble de Stress Post-Traumatique.

Mots clés : TSPT, disposition mindful, musicothérapie, régulation émotionnelle, biomarqueurs

Résumé : Le Trouble de stress post-traumatique (TSPT) est un trouble se développant à la suite d'une confrontation avec une situation traumatisante. La régulation émotionnelle est au cœur des actions de prévention de ce trouble de l'adaptation. Son étude est le fil conducteur de ce travail doctoral au carrefour des neurosciences, de la psychologie, et de l'ingénierie biomédicale.

À travers trois études, cette thèse s'attache à caractériser un fonctionnement psycho-cognitif particulier, la disposition mindful, qui a été associée à une régulation émotionnelle protectrice pour la santé physique comme mentale, notamment le TSPT.

Nos résultats montrent que la disposition mindful (i) n'a qu'un faible impact sur les effets psychophysologiques d'une séance de relaxation, et ce quelle que soit la modalité ;

(ii) favorise une meilleure régulation émotionnelle explicite sans différence, au repos, de connectivité pseudo-effective pour les différents connectomes étudiés, et très peu de différences de VRC.

Nos résultats montrent également que les patients TSPT présentent un niveau d'entropie du signal cardiaque, significativement plus faible que les sujets contrôles. L'entropie cardiaque apparaît donc comme un biomarqueur périphérique d'intérêt de la régulation émotionnelle.

Ces résultats ont permis d'initier le protocole TRACER. Ce protocole étudie l'amélioration de la régulation émotionnelle induite par la musicothérapie dans le TSPT par le biais de la connectomique pseudo-effective et de l'entropie cardiaque.

Title : Study of the neurophysiological correlates of mindfulness: Interest in Post-Traumatic Stress Disorder.

Keywords : PTSD, mindfulness disposition, music therapy, emotional regulation, biomarkers

Abstract : Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a disorder that develops following a confrontation with a traumatic situation. Emotional regulation is at the heart of actions to prevent this adjustment disorder. Its study is the main thread of this doctoral work at the crossroads of neuroscience, psychology, and biomedical engineering.

Through three studies, this thesis seeks to characterize a psycho-cognitive functioning, the mindfulness disposition, which has been associated with a protective emotional regulation for both physical and mental health, including PTSD.

Our results show that the Dispositional Mindfulness (i) has only a small impact on the psychophysiological effects of a relaxation session, regardless of the

modality, (ii) promotes a better level of explicit emotional regulation without any difference, at rest, in pseudo-effective connectivity for the different connectomes studied, and few differences of HRV.

Our results also show that PTSD patients have a significantly lower level of entropy of the cardiac signal than control subjects. Cardiac entropy therefore appears to be a peripheral biomarker of interest for emotional regulation.

These results made it possible to initiate the TRACER protocol. TRACER studies the improvement of the emotional regulation induced by music therapy in PTSD through pseudo-effective connectomics and cardio-medical entropy.