



HAL
open science

Anomalies structurales de la région hippocampique chez l'adolescent et l'adulte souffrant d'un trouble de stress post-traumatique

Charlotte Postel

► **To cite this version:**

Charlotte Postel. Anomalies structurales de la région hippocampique chez l'adolescent et l'adulte souffrant d'un trouble de stress post-traumatique. Psychologie. Normandie Université, 2020. Français. NNT : 2020NORMC005 . tel-03598746

HAL Id: tel-03598746

<https://theses.hal.science/tel-03598746>

Submitted on 6 Mar 2022

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.



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité **PSYCHOLOGIE**

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Anomalies structurales de la région hippocampique chez l'adolescent et l'adulte souffrant d'un trouble de stress post-traumatique

Présentée et soutenue par
Charlotte POSTEL

Thèse soutenue publiquement le 05/03/2020
devant le jury composé de

Mme ALINE DESMEDT	Maître de conférences HDR, Université de Bordeaux	Rapporteur du jury
M. WISSAM EL-HAGE	Professeur des universités, Université de Tours François Rabelais	Rapporteur du jury
M. FREDERIC CANINI	Professeur des universités, Institut de Recherche biomédicale Armées	Membre du jury
M. FRANCIS EUSTACHE	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Président du jury
M. PIERRE GAGNEPAIN	Chargé de recherche à l'INSERM, Université Caen Normandie	Membre du jury
Mme BÉRENGÈRE GUILLERY-GIRARD	Maître de conférences HDR, Université Caen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par **BÉRENGÈRE GUILLERY-GIRARD, Neuropsychologie cognitive et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine**



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le Pr Wissam El-Hage et le Dr Aline Desmedt de me faire l'honneur d'être les rapporteurs de ce travail de thèse. Je remercie également le Pr Frédéric Canini et le Pr Francis Eustache d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je souhaite également remercier le Pr Francis Eustache et le Dr Béatrice Desgranges de m'avoir accueillie au sein de leur unité de recherche, depuis mon stage de Master 1 en 2015.

Je tiens à montrer ma gratitude envers mes directeurs de thèse, les Dr Bérengère Guillery-Girard et Dr Pierre Gagnepain, qui ont permis de rendre possible ce travail de thèse. Un grand merci à Bérengère de m'avoir donné l'opportunité de travailler sur plusieurs protocoles depuis le Master 1 me permettant ainsi d'explorer différents sujets passionnants tels le développement de la mémoire chez l'enfant/adolescent, la mémoire prospective chez l'adolescent avec autisme ou encore le trouble de stress post-traumatique. Un grand merci à Pierre pour cette opportunité de travailler sur ce projet extraordinaire qu'est le protocole REMEMBER. Merci également pour m'avoir accompagnée, aidée et soutenue durant ce travail de thèse qui me semblait parfois irréalisable.

Je remercie aussi Dr Armelle Viard de m'avoir co-encadrée et initiée à la neuroimagerie lors de mon stage de Master 2.

Je suis reconnaissante envers l'INSERM et la région Normandie d'avoir financé ce travail de thèse ainsi que l'Ecole des Hautes Etudes de m'avoir permis d'obtenir cette année un poste d'attaché temporaire d'enseignement et de recherche.

Je tiens à remercier sincèrement toutes les personnes qui ont également permis de rendre possible la réalisation et le bon déroulement du protocole REMEMBER : Dr Denis

Peschanski, Dr Jacques Dayan, Carine Klein-Peschanski, Dr Carine Malle, Florence Fraisse, Dr Vincent de La Sayette, Dr Fausto Viader, Dr Emanuelle Duprey, Dr Michel Mialon et Dr Mickael Laisney.

Je tiens tout particulièrement à remercier Alison, également membre de l'équipe Remember, pour ses conseils scientifiques, sa bienveillance et son amitié. Je suis très heureuse de t'avoir rencontré et j'espère te revoir (ainsi que ta petite famille) très bientôt.

Un grand merci à Florence, la « maman » du protocole, qui est toujours présente pour nous remonter le moral en cas de coup dur. Sur bien des aspects, tu as permis de rendre ce travail de thèse plus facile et plus sympathique.

Je tiens également à remercier les autres membres de la « Dream team » de Remember : Giovanni, Pauline, Mylène, Thomas, Céline, Renaud, Benjamin, Lucie, Clarisse, Julie, Camille, Mélanie, Nelly et Gregory. Un petit clin d'œil également à mon petit frère Clément qui est venu nous aider pour l'acquisition des données IRM durant un été.

Je souhaite aussi remercier le staff IRM de Cyceron, notamment Marie-Christine, Christelle et Jean-Marc pour leur aide concernant l'acquisition des données IRM.

Un grand merci à Robin et Claire de m'avoir initiée à la segmentation des sous-champs hippocampiques. Je vous remercie de m'avoir formé et, d'avoir pris le temps de relire mon travail et de répondre à toutes mes questions.

Shail. Je vais essayer d'être la plus brève possible, mais je voudrais sincèrement te remercier d'avoir été présent, de m'avoir soutenue durant mes périodes de doutes, mais également pour toutes nos discussions, nos délires (je n'oublie pas ta promesse selon laquelle je serai ton bras droit quand tu seras empereur du monde !) et nos fous rires.

Stéphane. Et dire qu'on se suit depuis le lycée ! Même si, il aura fallu attendre le master pour qu'on fasse réellement connaissance. Je te remercie, d'avoir été présent durant ma thèse et de m'avoir soutenue. Merci pour le fameux mur de blagues (il faudrait que je mette tous tes post-it dans un livre !) ainsi que les « YMCA » qui m'ont toujours fait beaucoup rire.

Merci à Inès, d'avoir été présente en tant qu'amie durant ce travail de thèse. Merci pour toutes ces pauses « Eau » (et kinder bueno ☺) qui m'ont permis de décompresser et de parfois râler (juste un tout petit peu ^^).

Merci à Anaïs, pour ton soutien et ta bonne humeur constante. Ton arrivée a permis d'amener un petit rayon de soleil à Cyceron.

Je voudrais également remercier la joyeuse équipe du midi pour les fous rires, les discussions parfois un peu bizarres (n'est-ce pas Stéphane ?) ou encore les jeux improbables (Plait-il ?) qui m'ont permis de passer de très bons moments. J'ai déjà cité la plupart d'entre eux mais je souhaite également remercier Matthieu, Marion, Léo, Pierre (Roger !), Sophie, Caitlin et Francesca.

Merci à Alice pour ta bienveillance, ton soutien et tes conseils, qui surtout en cette fin de thèse m'ont permis de prendre du recul et de déstresser.

Je remercie tous les membres de la bibliothèque pour leur bonne humeur, leurs discussions (scientifiques ou non) et les chocolats ou autres viennoiseries toujours présentes dans le bureau. J'ai déjà cité précédemment la plupart de mes collègues de bureau mais je voudrais également remercier Elizabeth, Angeline, Najlaa, Cassandre, Edelweiss et Valentin.

J'ai majoritairement réalisé mon travail de thèse à Cyceron mais je n'oublie pas les bons moments passés avec les doctorants et post-doctorants du PFRS que je n'ai pas encore cité:

Alexandrine, Mylène, Rémi, Prany, Marine, Harmony, Sélim, Joy, mais aussi Pierre (Desauney) et Soumia.

Je tiens à remercier plusieurs personnes, dont l'amitié m'est très précieuse et indispensable : Coralie (tu reviens quand en France ??), Aude et Audrey qui me supportent et me soutiennent déjà depuis très longtemps (plus de 10 ans pour certaines !!) mais aussi Léa et Laora que j'ai eu la chance de rencontrer durant pendant le master (il faudra qu'on choisisse notre prochaine destination de voyage !).

Pour finir, je souhaite remercier les personnes les plus chères à mon cœur, ma famille. Tout d'abord, mes parents, ma sœur et mon frère pour leur amour et leur soutien infailibles. J'ai également une pensée pour Philippe, Sandrine, Emma, Anatole, ma grand-mère et mon grand-père.

Tables des abréviations

ASHS: Automatic segmentation of hippocampal subfields

BDI: Beck depression inventory

CA: Corne d'ammon (divisible en CA1, CA2 et CA3)

CA2-3/DG: Région hippocampique combinant CA2, CA3 et gyrus denté

DG: Gyrus denté

DSC : Coefficient de similarité de Dice

DSM: Diagnostic and statistical manual of mental disorders

e.g.: *exempli gratia* (par exemple)

ENIGMA: Consortium « Enhancing NeuroImaging Genetics through Meta-Analysis »

ERC: Cortex entorhinal

ICC : Coefficient intra-classe

i.e. : *Id est* (c'est-à-dire)

IRM: Imagerie par résonance magnétique

MCI: Mild Cognitive Impairment

MFG: Gyrus Frontal Moyen

PCL-5: Post-traumatic stress disorder Checklist version DSM-5

PRC: Cortex périrhinal

PHC: Cortex parahippocampique

REMEMBER: Protocole de recherche « REsilience and Modification of brain control network following novEMBER 13 »

SCID: Structured Clinical Interview for DSM

SEME : Protocole de recherche « Stress Et Mémoire Emotionnelle »

TNT : Think/No Think

TSPT: Trouble de stress post-traumatique

Tables des figures

Figure 1: Théorie révisée de la double représentation	16
Figure 2: Schéma expliquant les différentes étapes d'un conditionnement pavlovien.....	18
Figure 3: Déroulement de la tâche Think/NoThink	24
Figure 4 : Segmentation de l'hippocampe.....	28
Figure 5 : Séquence IRM (pondérée en densité de proton) haute résolution centrée sur l'hippocampe.....	29
Figure 6: Comparaison d'images IRM de résolution différentes.....	32
Figure 7: Schéma représentant les processus de séparation de patterns et de complètement de patterns.	35
Figure 8 : Influence de la neurogénèse sur la diminution des interférences et la réactivation des engrammes dans le circuit GD-CA3.....	36
Figure 9 : Modélisation de la relation entre l'engagement du système de réponse au stress et les performances cognitives permettant de mieux s'adapter.....	42
Figure 10 : Exemple de segmentation des sous-champs hippocampiques d'après le protocole de la Joie et al. (2010)	65
Figure 11 : Inter-disciplinarité du Programme 13-Novembre.....	80
Figure 12: Degrés d'exposition aux attentats du 13 novembre 2015.	81
Figure 13: Design longitudinal du protocole REMEMBER (encadré bleu) par rapport à la durée du Programme 13-Novembre	82

Figure 14: Recrutement des participants du protocole REMEMBER via l'étude 1000 (cercles 1 et 4).....	83
Figure 15 : Déroulement du protocole REMEMBER sur deux jours	85
Figure 16: Cross-validations leave-one-out	89
Figure 17 : Exemple de comparaison de segmentations manuelle et automatique	90

Table des matières

Avant-propos	1
INTRODUCTION GÉNÉRALE	3
1. Le Trouble de Stress Post-Traumatique.....	5
1.1. <i>Historique.....</i>	5
1.2. <i>Critères de diagnostic</i>	7
1.3. <i>Comorbidités</i>	10
1.4. <i>Prévalence du TSPT.....</i>	11
2. Modèles du TSPT	15
2.1. <i>Théorie révisée de la double représentation</i>	15
2.2. <i>Apprentissage et Extinction des réactions/souvenirs associés à la peur</i>	18
2.3. <i>Défaut du traitement des informations contextuelles.....</i>	20
2.4. <i>Défaut du réseau de Contrôle</i>	23
3. Structure, fonction et plasticité de l'hippocampe	27
3.1. <i>Anatomie de l'hippocampe.....</i>	27
3.2. <i>Méthode d'étude de l'hippocampe chez l'humain.....</i>	30
3.3. <i>Fonction de l'hippocampe.....</i>	33
3.4. <i>Plasticité de l'hippocampe</i>	37
4. Anomalies structurales de la région hippocampique dans le TSPT ..	46

4.1. <i>Chez l'adulte</i>	46
4.2. <i>Chez l'enfant et l'adolescent</i>	53
5. Objectifs des travaux de thèse	55
PARTIES EXPÉRIMENTALES	59
<u>Partie 1</u> : Anomalies de la région hippocampique chez l'adolescent avec TSPT	61
1. Etude 1: Hippocampal subfields alterations in adolescents with PTSD	63
1.1. <i>Objectifs</i>	63
1.2. <i>Matériels et Méthodes</i>	63
1.3. <i>Synthèse des résultats</i>	65
1.4. <i>Conclusion</i>	66
1.5. <i>Valorisation</i>	66
<u>Partie 2</u> : Anomalies de la région hippocampique chez l'adulte avec TSPT	77
1. Contexte	79
1.1. <i>Programme 13-Novembre</i>	79
1.2. <i>Protocole REMEMBER</i>	82
2. Etude 2: Hippocampal subfields alterations in terrorist attacks survivors with PTSD	86

2.1.	<i>Objectifs</i>	86
2.2.	<i>Matériels et Méthodes</i>	87
2.3.	<i>Synthèse des résultats</i>	92
2.4.	<i>Conclusion</i>	94
2.5.	<i>Valorisation</i>	95
2.6.	<i>Développement méthodologique</i>	95
3.	Etude 3: Hippocampal subfields plasticity following post-traumatic stress disorder: a longitudinal study	146
3.1.	<i>Objectifs</i>	146
3.2.	<i>Matériels et Méthodes</i>	146
3.3.	<i>Synthèse des résultats</i>	147
3.4.	<i>Conclusion</i>	148
3.5.	<i>Valorisation</i>	149
	DISCUSSION GÉNÉRALE	181
1.	Synthèse des résultats	183
2.	Anomalies de la région hippocampique chez l'adulte avec TSPT....	185
2.1.	<i>Atteintes et évolution des volumes des sous-régions de l'hippocampe dans le TSPT</i>	185
2.2.	<i>Liens entre altérations des régions hippocampiques et symptômes du TSPT....</i>	191
2.3.	<i>Réseau de contrôle : Facteur de résilience ?</i>	195

3. Anomalies de la région hippocampique chez l'adolescent avec TSPT	198
4. Segmentation des sous-champs hippocampiques : Avancées, limites et perspectives	203
4.1. <i>Défi méthodologique</i>	203
4.2. <i>Limites et perspectives</i>	205
5. Conclusion	207
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	209
ANNEXES	253
1. Revue de littérature en français	255
2. Collaborations	263
2.1. <i>Protocole REMEMBER</i>	263
2.2. <i>Projet portant sur la mémoire prospective chez des adolescents présentant un trouble du spectre autistique</i>	264

Avant-propos

Les personnes ayant vécu un évènement traumatique (présentant une menace envers la vie ou l'intégrité physique d'un individu) peuvent développer à long terme un trouble de stress-traumatique (TSPT). De nombreuses études rapportent chez les personnes souffrant de TSPT des altérations biologiques, notamment au niveau du système de réponse au stress (Pitman et al., 2012; Yehuda et al., 2014). Cette pathologie serait également associée à des différences structurales et fonctionnelles au niveau de plusieurs régions cérébrales, dont l'hippocampe (Fenster et al., 2018; Gilbertson et al., 2002; Pitman et al., 2012). Une altération de l'hippocampe, qui est impliquée dans les processus de mémoire, pourrait contribuer à l'expression et la maintenance des symptômes liés au TSPT (Admon et al., 2013; Besnard & Sahay, 2016; Liberzon & Abelson, 2016). L'hippocampe est généralement étudié, dans le cadre d'études en neuroimagerie chez l'humain, comme étant une seule entité. Or, cette région est en réalité composée de différentes sous-régions, possédant chacune des caractéristiques histologiques distinctes et étant impliquées dans différents processus mnésiques (Carr et al., 2010; Duvernoy, 2005; Rolls, 2016). Ainsi préciser les atteintes au niveau des sous-champs-hippocampiques dans le TSPT pourrait apporter de nouveaux éléments permettant de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à cette pathologie.

Le développement de nouvelles techniques en neuroimagerie permet aujourd'hui d'estimer le volume de ces différentes régions de l'hippocampe *in vivo* grâce à l'acquisition d'images par résonance magnétique haute résolution (de Flores et al., 2015; Yushkevich, Pluta, et al., 2015). Cette thèse a ainsi pour objectif de profiter de ces avancées technologiques afin de caractériser (1) les différences structurales au niveau des sous-régions

de l'hippocampe et (2) la contribution de ces différences volumétriques dans le développement des symptômes liés au TSPT.

Cette thèse s'articule autour de deux projets distincts. Tout d'abord, nous étudions dans une première partie les altérations des sous-régions de l'hippocampe chez l'adolescent souffrant de TSPT. Cette étude a été réalisée dans le cadre du protocole SEME (« Stress Et Mémoire Emotionnelle ») qui a pour objectif de préciser les modifications cérébrales anatomiques et fonctionnelles associées au trouble de stress post-traumatique chez l'adolescent (ayant subi pour la majorité des abus sexuels) (Dégeilh et al., 2017; Viard et al., 2019). Ce protocole, dirigé par Jacques Dayan, Bérengère Guillery-Girard et Armelle Viard, a été réalisé au sein de l'unité de recherche U1077 à Caen.

Dans une deuxième partie, nous nous sommes intéressés aux altérations de l'hippocampe chez l'adulte souffrant de TSPT. Ce travail s'inscrit dans le cadre du protocole REMEMBER (« REsilience and Modification of brain control network following novEMBER 13 », réalisé à Caen et dirigé par Pierre Gagnepain, Jacques Dayan, Francis Eustache et Denis Peschanski) (Eustache & Peschanski, 2017; Rocha et al., 2016), ayant pour objectif d'étudier les modifications cérébrales structurales et fonctionnelles suite à l'exposition à un événement traumatique (attentats terroristes du 13 novembre 2015) et à l'expression d'un TSPT. Le protocole REMEMBER constitue l'une des études du programme de recherche 13-Novembre codirigé par Francis Eustache et Denis Peschanski. Dans la cadre du protocole REMEMBER, nous avons pour objectif de préciser (1) les différences volumétriques au niveau des sous-champs hippocampiques chez l'adulte souffrant de TSPT et (2) la relation entre ces différences et l'expression des symptômes. Puis dans une dernière étude, nous nous intéresserons à l'évolution de ces altérations, deux ans après, dans cette même cohorte.

INTRODUCTION GÉNÉRALE

1. Le Trouble de Stress Post-Traumatique

1.1. Historique

Des symptômes évoquant la pathologie que l'on nomme aujourd'hui « trouble de stress post-traumatique » (TSPT) ont été décrits et rapportés depuis des millénaires, notamment lors de récits de guerre. Nous pouvons, à titre d'exemple, citer les écrits d'Hippocrate (*Traité des songes*, 400 avant J.-C.) ou encore de Lucrèce (*De Natura Rerum*, 40 avant J.-C.) rapportant que des hommes exposés au combat se rappelaient et revivaient de façon récurrente, notamment dans leurs rêves, les événements violents qu'ils avaient vécu (Barrois, 1998; Chidiac & Crocq, 2010).

Des séquelles post-traumatiques furent également décrites lors de la révolution industrielle à la suite d'accidents ferroviaires. Les personnes rescapées présentaient divers troubles (perturbation du sommeil, symptômes de reviviscence de l'accident, trouble de la mémoire, douleurs chroniques...) malgré des blessures physiques non visibles ou jugées superficielles (Battesti, 2017). En 1867, le chirurgien John Éric Erichsen attribua ces troubles à une blessure de la moelle épinière, pouvant être provoquée par le choc violent vécu lors de l'accident, et nomma cette pathologie « Railway Spine » (Erichsen, 1866). Cette explication fut contestée par le médecin Herbert William Page en 1883, qui supposa que la peur vécue lors de l'accident avait pu également entraîner des symptômes nerveux (Battesti, 2017). Ce médecin, consultant à la *London and Western Railway Compagny*, estima notamment que le désir de recevoir des indemnités, suite à l'accident, pouvaient mener certaines personnes

rescapées à exagérer, de façon consciente ou non consciente, leurs symptômes voire même à simuler des troubles.

En 1884, Hermann Oppenheim décrit les symptômes présentés par les personnes rescapés d'accidents ferroviaires sous le nom de « névrose traumatique » (Battesti, 2017). Le terme *trauma*, initialement utilisé en chirurgie pour désigner une atteinte corporelle, fut ainsi utilisé dans le domaine de la psychiatrie afin de faire référence à une blessure psychique pouvant résulter de la confrontation brutale et soudaine d'un individu à un événement menaçant son intégrité physique et/ou psychique. Oppenheim, ne considérant pas que cette pathologie soit propre aux accidents ferroviaires, utilisa en 1889 le terme de névrose traumatique pour désigner une symptomatologie similaire chez des personnes ayant vécu un accident du travail. Il proposa ainsi que l'effroi, ressenti lors de l'accident, pourrait entraîner une altération psychique durable et ainsi être à l'origine des symptômes observés.

Le XX^{ème} siècle fut le théâtre d'importants conflits mondiaux. Le nombre croissant de victimes présentant des troubles psychotraumatiques suite à l'exposition au combat entraîna alors un regain d'intérêt dans la description et la compréhension de ce syndrome mais également un besoin de reconnaissance de cette pathologie de la part des victimes. Une première description de cette pathologie fut introduite dans la première version du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (également désigné par le sigle DSM-I, abréviation de l'anglais : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) en 1952 sous le terme de « Gross Stress Reaction ». Toutefois, en 1968, alors que les forces américaines étaient en pleine offensive au Vietnam, les auteurs (américains) choisirent de supprimer ce diagnostic lors de l'écriture de la deuxième version du DSM. Après la mobilisation de vétérans de la guerre du Vietnam et de groupes féministes (représentant notamment des femmes ayant subi des violences sexuelles et des enfants maltraités), cette pathologie fut

réintroduite dans le DSM III en 1980 sous le terme de « Post Traumatic Stress Disorder » (American Psychiatric Association, 1980; Chidiac & Crocq, 2010). Cette pathologie, désignée en français par le terme « Trouble de stress post-traumatique », est aujourd'hui décrite dans le DSM-5 dans la catégorie « Troubles liés à un traumatisme ou au stress » (American Psychiatric Association, 2013).

1.2. Critères de diagnostic

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) est une pathologie pouvant se développer suite à l'exposition à un (ou plusieurs) événement(s) traumatique(s). Ce trouble peut être diagnostiqué suite à la présence de huit critères, actuellement décrit dans la 5^{ème} version du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5, (American Psychiatric Association, 2013)). Les critères présentés ci-dessous peuvent être utilisés pour diagnostiquer un TSPT chez l'enfant (>6 ans), l'adolescent et l'adulte.

Le premier critère (appelé critère A) correspond à l'exposition à un événement traumatique présentant une menace envers la vie ou l'intégrité physique et/ou psychique d'un individu. La personne peut avoir été directement victime ou témoin de l'évènement, avoir appris qu'un proche avait vécu un événement traumatique ou avoir été exposé indirectement de façon répétée ou extrême à des détails aversifs liés à ce type d'évènements (pouvant arriver dans un cadre professionnel).

Le TSPT peut être caractérisé par l'expression de quatre types de symptômes : les reviviscences (critère B), l'évitement d'éléments pouvant rappeler l'évènement traumatique (critère C), une altération négative de la cognition et de l'humeur (critère D) et une hyperactivité neurovégétative (critère E).

Les symptômes de reviviscence associés au TSPT (critère B) correspondent au fait de revivre l'évènement traumatique de façon récurrente et non volontaire. Ces symptômes peuvent se manifester sous forme de souvenirs intrusifs, de flashbacks ou de rêves récurrents accompagnés d'un sentiment de détresse intense, et dont le contenu ou les émotions associées peuvent être liés à l'évènement. Selon Ehlers (2010), les symptômes de reviviscence associés au TSPT ont quatre principales caractéristiques : (1) la personne va revivre les aspects sensoriels et émotionnels de l'évènement original comme si celui-ci se reproduisait dans le moment présent ; (2) ces reviviscences sont pauvres en informations contextuelles et (3) sont accompagnées d'un sentiment de détresse intense ; (4) Pour finir, ces symptômes peuvent être déclenchés par un grand nombre d'indices, et même par des indices ne présentant pourtant pas de lien apparent avec l'évènement traumatique.

Le syndrome d'évitement (critère C) est observé lorsqu'un individu va, intentionnellement ou non, éviter d'une part, les souvenirs, pensées ou sentiments associés à l'évènement traumatique et d'autre part, les éléments ou indices pouvant permettre de se rappeler de cet évènement.

Les altérations négatives de la cognition et de l'humeur (critère D) correspondent à des difficultés à rappeler les caractéristiques principales de l'évènement (amnésie dissociative non relative à un traumatisme crânien ou à l'usage de substance), des croyances ou attentes négatives exagérées et persistantes sur soi-même ou le monde, une distorsion des cognitions par rapport à la cause ou aux conséquences de l'évènement traumatique et à un état émotionnel négatif (*e.g.*, peur, colère, culpabilité, honte) persistant. Nous pouvons également observer une réduction de l'intérêt ou de la participation lors d'activités que la personne aimait auparavant réaliser, un sentiment de détachement et des difficultés à ressentir des émotions positives (*e.g.*, satisfaction, bonheur).

Les symptômes d'hyperactivité neurovégétative (critère E) peuvent se traduire par l'apparition ou l'exacerbation, suite à l'évènement traumatique, d'une irritabilité, d'accès de colère, de comportements imprudents voire autodestructifs, d'un état d'hypervigilance, de réactions de sursaut exagérées, de difficultés de concentration, et de troubles du sommeil. A noter, que les symptômes relevant des critères D et E peuvent avoir une incidence particulière dans le développement de l'adolescent en provoquant un changement d'attitude, qui peut se traduire par un sentiment de vulnérabilité, d'insécurité et de méfiance envers le monde qui l'entoure ainsi que son propre avenir.

Afin de poser le diagnostic de TSPT, les symptômes décrit ci-dessus doivent persister plus d'un mois (critère F), entraîner une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social ou professionnel (critère G) et ne pas résulter d'une prise de substance (médicaments, alcool, drogues) ou d'une autre condition médicale (critère H).

Un diagnostic de TSPT « complet » est admis lorsque l'individu valide les critères A, F, G, H et présente au moins un symptôme de reviviscence (B), une caractéristique du syndrome d'évitement (C), deux symptômes reflétant des altérations des cognitions et de l'humeur (D) et deux symptômes d'hyperactivité neurovégétative (E). Néanmoins, il a été démontré que des personnes, ne validant pas tous les clusters, présentant le critère B (reviviscence) ainsi qu'un des critères reflétant un syndrome d'évitement ou des symptômes d'hyperactivité neurovégétative pouvaient manifester une souffrance clinique et une altération du fonctionnement, dans les domaines sociaux ou professionnels, plus importantes par rapport à des personnes exposées sans TSPT (Pietrzak et al., 2012). Un diagnostic de TSPT « incomplet » peut ainsi être également réalisé lorsqu'un individu ne présente pas le nombre nécessaire de symptômes permettant de valider tous les critères B, C, D et E mais qu'il existe

une souffrance cliniquement significative (G), ne résultant pas d'une autre condition médicale (H) (Brancu et al., 2016; Breslau et al., 2004; Mylle & Maes, 2004).

Nous pouvons également évoquer le concept de « TSPT complexe » (Cloitre et al., 2013; Giourou et al., 2018; Herman, 1992; Reed et al., 2016). Ce trouble concerne les personnes ayant été exposées à une situation traumatique extrême de façon prolongée ou répétée (*e.g.* maltraitance infantile, abus sexuels, zone de guerre). Cette pathologie serait associée à des comportements autodestructeurs, des troubles de la dissociation, des difficultés de régulation des affects, d'une somatisation et une altération de l'estime de soi et des relations avec autrui.

La durée d'un TSPT peut varier selon le type d'évènement traumatique vécu (World Mental Health Surveys : Kessler et al., 2017). Ainsi, les personnes ayant vécu un traumatisme lié à la guerre présenteraient des symptômes liés au TSPT pour une durée médiane de 5 ans. Les auteurs rapportent également une durée médiane de 3 ans pour des personnes ayant développé un TSPT après avoir vécu des violences sexuelles.

1.3. Comorbidités

Les individus souffrant de TSPT ont une probabilité supérieure à ceux qui n'ont pas développé cette pathologie de manifester des symptômes associés à un autre trouble mental tel que la dépression, des troubles d'usage de l'alcool ou autres substances, et des troubles anxieux (DSM-5 : American Psychiatric Association, 2013). L'enquête « Santé mentale en population générale » (SMPG), menée en France, rapporte que parmi les personnes souffrant de TSPT, 39.1 % ont manifesté un épisode dépressif, 17.5% souffrent d'une dépression récurrente, 18.6% d'un trouble panique et 13.5 % de troubles liés à la consommation d'alcool

(Vaiva et al., 2008). Ces comorbidités peuvent jouer un rôle dans le développement du TSPT quand elles précèdent l'évènement traumatique (facteurs de risque) (DSM-5 : American Psychiatric Association, 2013; Breslau, 1991), et entrainer un tableau clinique plus sévère lorsqu'elles apparaissent parallèlement ou subséquentement au TSPT (Blanchard et al., 1998; Brady & Clary, 2003). Par ailleurs, certaines comorbidités peuvent être spécifiques au type d'évènement traumatique vécu. Par exemple, il a été rapporté dans le DSM-5 que 48% des militaires américains, qui avaient développé un TSPT suite à un déploiement en Afghanistan et en Irak, présentaient également un traumatisme crânien.

1.4. Prévalence du TSPT

❖ Chez l'adolescent

Les données recueillies au travers du « National Comorbidity Survey Replication Adolescent Supplement (NCS-A) » aux Etats-Unis entre 2000 et 2004 ont permis de faire une estimation de la prévalence du TSPT chez une population adolescente (13-17 ans, n=6483) (McLaughlin et al., 2013). Les auteurs ont tout d'abord montré que 61.8% des adolescents suivis avaient déjà été exposés à un évènement traumatique. A titre d'exemple, 7,8% ont vécu un accident de voiture, 6,3 % des violences sexuelles, 8,5% une agression physique et 7,5 % ont été témoins de violence domestique. Parmi les adolescents exposés, 7,6% ont développé par la suite un TSPT. Toutefois, il est important de préciser que cette prévalence conditionnelle varie énormément selon le type d'évènement vécu. Ainsi, McLaughlin et al. (2013) rapportent un risque de développer un TSPT de 31,3 % après avoir vécu des violences à caractère sexuel et de 39,1% à la suite d'un viol.

L'étude réalisée récemment en Angleterre par Lewis et al. (2019) (n=2232) remet en question les prévalences décrites ci-dessus. Selon cette étude, la prévalence d'exposition à un évènement traumatique avant 18 ans serait de 30,1% (avec une exposition généralement rapportée entre l'âge de 13 et 17 ans). Le risque de développer un TSPT dans la population générale avant 18 ans (enfants et adolescents exposés et non exposés) serait de 7,8%. La prévalence conditionnelle (chez les personnes exposées) serait toutefois de 25%. Les auteurs rapportent également une variation de la prévalence conditionnelle selon le type d'évènement vécu : 57,2% à la suite de violences interpersonnelles, et plus particulièrement, 74,1% à la suite d'une agression sexuelle.

Cette différence de résultats entre les deux études pourrait s'expliquer par la différence de pays dans lesquelles les enquêtes ont été menées, mais également par le fait que le diagnostic de TSPT a été réalisé sur deux versions différentes du DSM. En effet, d'après le DSM-5, le DSM-IV (utilisé par (McLaughlin et al., 2013)), n'étant pas très expansif sur les manifestations du TSPT chez l'enfant, pourrait avoir entraîné une sous-estimation de la prévalence du TSPT (DSM-5 : American Psychiatric Association, 2013).

❖ Chez l'adulte

Des études épidémiologiques ont été menées chez l'adulte par l'organisation mondiale de la santé (OMS ; World Health Organization World Mental Health (WMH) Survey Initiative) dans différents pays entre 2000 et 2003. Dans le cadre de cette initiative, l'étude « European Study of the Epidemiology of Mental Disorders » a notamment été réalisée auprès de 21 425 habitants de six pays européens, dont la France (Husky et al., 2015). Ces études rapportent une prévalence d'exposition à un évènement traumatique de 72,7% en France contre 55,9%

aux Etats-Unis ou encore 80,8% en Suède. La prévalence du TSPT chez l'adulte (population générale, exposée et non exposée) en France serait de 3,9%. Ce chiffre est plus faible que dans d'autres pays tels que les Etats-Unis (7,8%), la Suède (5,6%) ou encore l'Irlande du nord (8,8%). Le risque de développer un TSPT en France suite à un évènement traumatique serait en moyenne de 2,9%. Toutefois, ce chiffre montre de grandes variations selon le type d'évènement vécu. Nous pouvons ainsi remarquer que cette prévalence conditionnelle serait de 25% suite à une agression faite par le partenaire et de 21,5% suite à un viol.

Il est important de souligner que ces études ont été menées avant les attentats terroristes qui ont touché l'Europe ces dernières années. Il est donc probable que ces évènements aient pu avoir des répercussions sur le taux de TSPT dans les pays concernés. Santiago et al. (2013) ont pu mettre en évidence le fait que l'évènement traumatique soit réalisé de façon intentionnelle (tel qu'un attentat terroriste) ou non intentionnelle avait une incidence sur la prévalence du TSPT chez les personnes exposées. Ainsi, la prévalence du TSPT suite à un évènement traumatique réalisé de façon intentionnelle serait de 18% un mois après l'évènement et de 23% 12 mois plus tard.

Après les attentats terroristes menés en France, plusieurs études épidémiologiques ont été réalisées. L'enquête épidémiologique « IMPACTS » (Investigation des Manifestations traumatiques Post Attentats et de la prise en Charge Thérapeutique et de Soutien), menée 5 à 9 mois après les attentats de Janvier 2015 en Ile-de-France, vise à décrire les conséquences des événements auprès des personnes exposées. Ils ont montré que 18% des personnes exposées à cet attentat avaient développé par la suite des symptômes liés au TSPT (Vandentorren et al., 2018). Une autre étude épidémiologique appelée « ESPA 13-Novembre » a également été mise en place suite aux attentats terroristes du 13 novembre 2015. Les auteurs ont pu observer, par le biais d'un questionnaire réalisé en ligne sur le site de

Santé publique France entre juillet et novembre 2016, que 54% des répondants directement exposés aux attentats avaient développé par la suite des symptômes liés au TSPT (Pirard et al., 2018).

2. Modèles du TSPT

Le TSPT est associé à des différences anatomiques et fonctionnelles au niveau de plusieurs régions cérébrales, dont l'hippocampe. Plusieurs théories ont ainsi été proposées afin de modéliser les circuits neuronaux sous-jacents à la symptomatologie.

2.1. Théorie révisée de la double représentation

La théorie de la double représentation (Dual Representation Theory-Revised ; (Brewin et al., 2010)) propose que les symptômes de reviviscence, considérés par les auteurs comme étant au cœur de la symptomatologie du TSPT, seraient associés à un déséquilibre entre deux types de représentations associées d'une part, aux informations sensorielles et émotionnelles, et d'autre part, aux informations contextuelle de l'événement traumatique. Les auteurs considèrent que l'encodage d'un événement, permettant la formation d'une représentation mentale complète et associée à un contexte spatio-temporel précis, résulterait d'interactions réciproques entre un système de mémoire sensorielle (« S-reps ») et un système de mémoire contextuelle (« C-reps ») (voir figure 1a). Le système de mémoire sensorielle permettrait l'encodage et la représentation des aspects sensoriels, perceptifs et émotionnels vécus par l'individu selon un cadre de référence égo-centré et serait sous-tendu principalement par l'insula et l'amygdale. Le système de mémoire contextuelle permettrait, en parallèle, de réaliser une représentation de contexte spatial et temporel de l'événement dans un cadre de référence allocentré, et serait sous-tendu par les régions du lobe temporal interne telles que l'hippocampe. Ces deux systèmes de mémoire seraient notamment en interaction avec d'autres régions cérébrales

telles que le précunéus, impliqué dans l'imagerie mentale, ou encore la région pariétale postérieure permettant la transition entre des points de vue allocentré et égocentré.

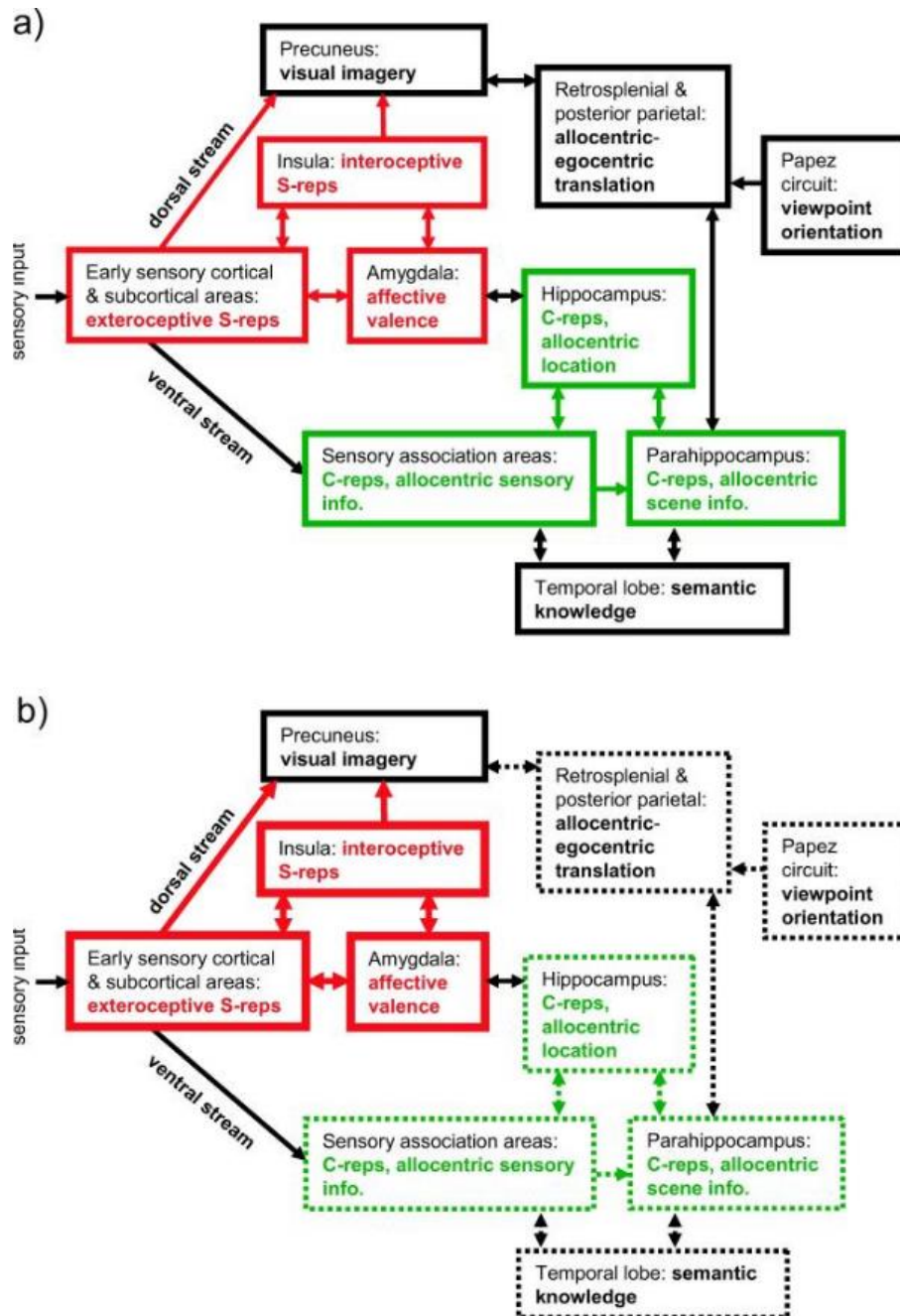


Figure 1: Théorie révisée de la double représentation : a) Schématisation des interactions entre les systèmes de mémoire sensorielle (rouge) et contextuelle (vert) ; b) Une faible représentation contextuelle de l'évènement traumatique pourrait contribuer à l'apparition des symptômes de reviviscence. Tirée de Brewin et al. (2010).

Les informations encodées par le système de mémoire sensorielle ne seraient pas accessibles de façon intentionnelle contrairement aux éléments encodés par le système de mémoire contextuelle qui seraient accessibles de façon volontaire ou non volontaire. Ainsi, la représentation dite sensorielle de l'évènement pourrait être réactivée de façon non volontaire par un état émotionnel ou un indice externe, ce qui entrainerait la réactivation de la représentation contextuelle associée, qui pourrait à son tour moduler la réactivation de la représentation sensorielle. D'une autre façon, le rappel de la représentation contextuelle d'un évènement pourrait entraîner de façon non volontaire la réactivation de la représentation sensorielle, conférant ainsi les aspects sensoriels et émotionnels au souvenir.

Une faible représentation des informations contextuelles de l'évènement traumatique pourrait alors favoriser l'apparition des symptômes de reviviscence (figure 1b). Le manque d'informations contextuelles, possiblement lié à une altération de l'hippocampe, pourrait empêcher le souvenir de l'évènement traumatique d'être replacé dans son contexte spatio-temporel. Ainsi, une faible représentation contextuelle de l'évènement pourrait d'une part, contribuer au sentiment de revivre l'évènement comme s'il se reproduisait dans le moment présent et d'autre part, permettre la réactivation d'aspects sensoriels et émotionnels non congruents avec l'environnement. Une forte représentation des aspects émotionnels et sensoriels de l'évènement traumatique, sous-tendue notamment par l'amygdale et le précunéus, contribuerait également aux symptômes de reviviscence.

2.2. Apprentissage et Extinction des réactions/souvenirs associés à la peur

Le TSPT a été caractérisé par certains auteurs comme étant un trouble psychopathologique consécutif à un dysfonctionnement du système de peur, se traduisant par une manifestation exacerbée et non adaptative de réactions de peur suite à l'exposition à un événement traumatique (Careaga et al., 2016). La symptomatologie du TSPT pourrait donc être liée à un conditionnement anormal à la peur acquis durant l'évènement traumatique. La capacité d'acquisition des réponses associées à la peur, considérée comme principalement dépendante de l'amygdale, a été étudiée chez des personnes souffrant de TSPT lors de paradigmes de conditionnement de type pavlovien (voir la figure 2 pour une description de l'expérience de conditionnement réalisée par Ivan Pavlov).

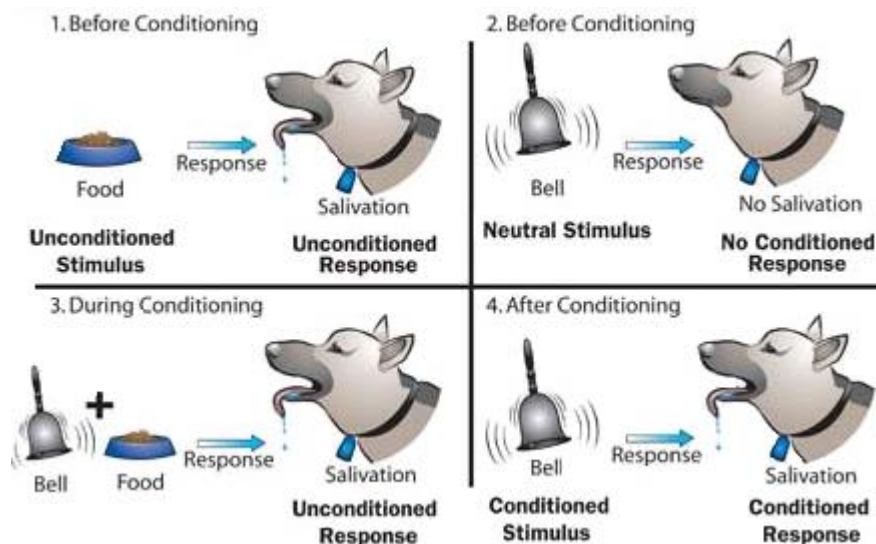


Figure 2: Schéma expliquant les différentes étapes d'un conditionnement pavlovien. Source: L'univers de la psychologie, Wood, Green Wood, Boyd & Héту (2009).

Durant ce type de paradigme, les participants apprennent à associer un stimulus conditionnel (*e.g.* son neutre), ne provoquant pas de réaction biologique autonome, avec un autre stimulus dit inconditionnel (généralement appelé SI ; pouvant être aversif) qui va engendrer une réaction réflexe biologique et comportementale (*e.g.* réactions de peur si le SI est un choc électrique). Ainsi, après conditionnement, la présentation seule du stimulus conditionnel entraîne la réponse initialement associée avec le stimulus inconditionnel (appelée réponse conditionnée ; *e.g.*, manifestation de réactions de peur lors de la présentation d'un son neutre, précédemment associé avec un choc électrique). Des éléments traduisant une hyperactivité neurovégétative (tels qu'une conductance de la peau plus importante, ou des réactions de sursaut exagérées) chez des personnes avec TSPT, comparativement à des sujets exposés contrôles, ont été rapportés lors de paradigmes de conditionnement aversif (Morgan et al., 1995; Orr et al., 2000). Toutefois, de nombreuses études ne montrent pas de différences comportementales quant à l'acquisition de cette réponse conditionnée de peur dans le TSPT (Garfinkel et al., 2014; Milad et al., 2008, 2009).

Alternativement, il a été proposé que les symptômes du TSPT pourraient résulter d'un dysfonctionnement du processus d'extinction des réponses conditionnées associées à la peur, entraînant ainsi des difficultés à apprendre que des indices, précédemment associés avec l'évènement traumatique, ne sont plus prédicteurs de danger (Jovanovic et al., 2012). Il a été proposé que le processus d'extinction « n'effacerait » pas la trace mnésique correspondant au conditionnement de peur mais permettrait la création d'une nouvelle trace mnésique qui « recouvrirait » ou serait en compétition avec celle du conditionnement (Ji & Maren, 2007). Il est important de préciser que ce processus, contrairement au conditionnement, est spécifique au contexte et se traduit donc par le fait que des indices, précédemment associés avec l'évènement traumatique, ne sont plus prédicteurs de danger lorsqu'ils sont présentés dans un

contexte particulier. Une perturbation de la phase d'apprentissage de ce processus n'est pas toujours retrouvé dans le TSPT mais plusieurs études suggèrent qu'il existerait un trouble de la réactivation de la trace mnésique associée à l'extinction, 24 heures après la phase d'apprentissage (Garfinkel et al., 2014; Milad et al., 2008, 2009; Wicking et al., 2016). Ce déficit de rappel de ce processus d'extinction serait lié à un dysfonctionnement des régions hippocampiques et frontales ventro-médiales (Milad et al., 2009). Les traces mnésiques associées au conditionnement et à l'extinction seraient en compétition. Ainsi, ce déficit de rappel du processus d'extinction dans le TSPT pourrait survenir d'un défaut d'inhibition de la trace mnésique de l'extinction sur celle de conditionnement. Ce défaut d'inhibition pourrait s'expliquer par l'acquisition et la rétention d'une faible représentation du souvenir lié à l'extinction (Lissek & van Meurs, 2015), entraînant ainsi la dominance du souvenir associé à la peur. Il a également été proposé que la trace mnésique du conditionnement pourrait posséder un poids plus important et ne serait ainsi pas sensible à l'inhibition de la trace mnésique associée à l'extinction (Lissek & van Meurs, 2015; Orr et al., 2000). Il serait toutefois possible d'atténuer les souvenirs associés à la peur par le phénomène de reconsolidation (Khalaf et al., 2018; Kida, 2019; Monfils et al., 2009). En effet, lors du rappel d'un souvenir, la trace mnésique associée devient labile et serait ainsi sensible aux interférences ou à l'intégration de nouvelles informations permettant de mettre à jour la représentation du souvenir.

2.3. Défaut du traitement des informations contextuelles

Comme nous l'avons mentionné précédemment, le processus d'extinction est lié à un contexte spécifique, permettant ainsi d'apprendre et de se rappeler qu'un indice, précédemment associé

avec l'évènement traumatique, n'est plus prédicteur de danger lorsqu'il est présenté dans un contexte particulier. Les informations contextuelles seraient ainsi indispensables pour pouvoir prédire la présence d'un danger et/ou moduler la réponse conditionnée de peur afin de générer des comportements adaptés par rapport à l'environnement (Maren et al., 2013). Plusieurs études ont montré que les personnes avec TSPT n'arrivaient pas à utiliser efficacement les informations contextuelles afin de générer un comportement adapté lors de paradigmes de rappel d'extinction, de conditionnement ou même lors de tâche d'inhibition (« stop signal anticipation task ») (Garfinkel et al., 2014; Steiger, Nees, Wicking, Lang, & Flor, 2015; van Rooij, Geuze, Kennis, Rademaker, & Vink, 2015; Van Rooij et al., 2014).

Liberzon & Abelson (2016) ont ainsi proposé qu'un défaut du traitement des informations contextuelles pourrait contribuer à l'expression des symptômes liés au TSPT. La notion de contexte fait ici référence à l'assemblage de différents éléments (pas seulement spatio-temporels) en une configuration unique (« représentation contextuelle ») permettant d'interpréter une situation donnée. Selon le contexte, un indice saillant peut entraîner différentes réponses. Les auteurs décrivent, par exemple, que le fait de voir un animal sauvage peut entraîner des réactions de peur et de fuite si nous sommes dans le milieu naturel de l'animal sans protection mais que nous éprouverions de la joie ou de l'excitation si nous étions dans un zoo, en sécurité derrière une vitre. Un défaut de traitement du contexte pourrait donc entraîner des réactions inadaptées (notamment de peur) par rapport à une situation donnée et ainsi participer au développement des symptômes décrits dans le TSPT.

Ce défaut de traitement du contexte dans le TSPT pourrait être lié aux glucocorticoïdes produit lors d'une situation de stress. En effet, il a été démontré chez le rongeur, en utilisant un paradigme de conditionnement aversif, que l'injection (après apprentissage) de glucocorticoïdes dans l'hippocampe, en situation de forte intensité

émotionnelle, pouvait entraîner la sélection incorrecte d'un stimulus (élément saillant ou contexte) qui ne permettait pas de prédire de façon efficiente l'événement aversif et par conséquent, induisait la génération non adaptée de comportements de peur (Thèse de doctorat: Kaouane, 2010; Kaouane et al., 2012).

Le traitement des informations contextuelles dépendrait du recrutement de l'hippocampe mais également de l'interaction entre cette structure et plusieurs régions cérébrales telles que l'amygdale, le thalamus, et le cortex préfrontal (Liberzon & Abelson, 2016). L'hippocampe jouerait un rôle crucial dans les processus d'apprentissage et de mémoire des informations contextuelles en permettant de lier les informations encodées par différentes régions en un seul souvenir cohérent et ainsi coder une représentation multimodale et détaillée d'un événement. Liberzon & Abelson (2016) propose notamment que le développement des symptômes du TSPT pourrait être lié à un dysfonctionnement des processus de séparation de patterns et de complètement de patterns, sous-tendus par les sous-régions de l'hippocampe. Les sous-champs hippocampiques permettraient de diminuer les interférences entre les traces mnésiques de différents événements (« séparation de patterns ») ainsi que le rappel d'un souvenir ou la généralisation rapide d'un comportement à partir d'un indice partiel (« complètement de patterns »). Un dysfonctionnement de ces processus (se manifestant par un déficit en séparation de patterns et une augmentation de la fonction de complètement de patterns) pourrait alors entraîner un défaut de discrimination entre différents contextes et entraîner la sur-généralisation du sentiment de menace dans différents environnements initialement non prédicteurs de danger (Liberzon & Abelson, 2016). Une altération de l'hippocampe pourrait ainsi favoriser non seulement une sur-généralisation du sentiment de menace, pouvant entraîner des réactions d'hypervigilance et d'évitement (Grupe et al., 2018; Liberzon & Abelson, 2016), dans des environnements sans danger apparent mais

aussi entraîner le rappel non volontaire du souvenir de l'évènement traumatique. Plus particulièrement, Liberzon & Abelson (2016) suggèrent qu'une altération des régions impliquées dans la séparation de patterns (tel que le gyrus denté), provoquant des interférences entre le moment présent et d'anciens souvenirs stockés en mémoire, pourrait contribuer à l'apparition des symptômes d'intrusions.

Besnard & Sahay (2016) ont également proposé (1) qu'un déficit en séparation de patterns pourrait permettre l'incorporation d'éléments non liés au trauma dans la trace mnésique correspondant à l'évènement traumatique et (2) que ce défaut de séparation de patterns, associé à une augmentation de la fonction de complètement de patterns, pourraient favoriser la réactivation récurrente non volontaire du souvenir de cet évènement. Ainsi une altération de la balance séparation-complètement de patterns pourrait entraîner une sur-généralisation de la peur.

2.4. Défaut du réseau de Contrôle

Les symptômes de reviviscence dans le TSPT ont la particularité d'être intrusifs et donc de survenir de façon non volontaire. Ainsi, il a été proposé que la survenue à l'esprit de souvenirs intrusifs pourrait également être expliquée par un défaut d'engagement de processus exécutifs permettant d'inhiber/réguler le rappel involontaire du souvenir de l'évènement traumatique (Anderson & Green, 2001; Catarino et al., 2015; Sullivan et al., 2019). La tâche « Think/No Think » permet de pouvoir créer expérimentalement des intrusions mnésiques (rappel involontaire d'informations) et offre ainsi la possibilité d'étudier cette capacité à inhiber le rappel non volontaire d'un souvenir à l'esprit (Anderson & Green, 2001; B. J. Levy & Anderson, 2012).

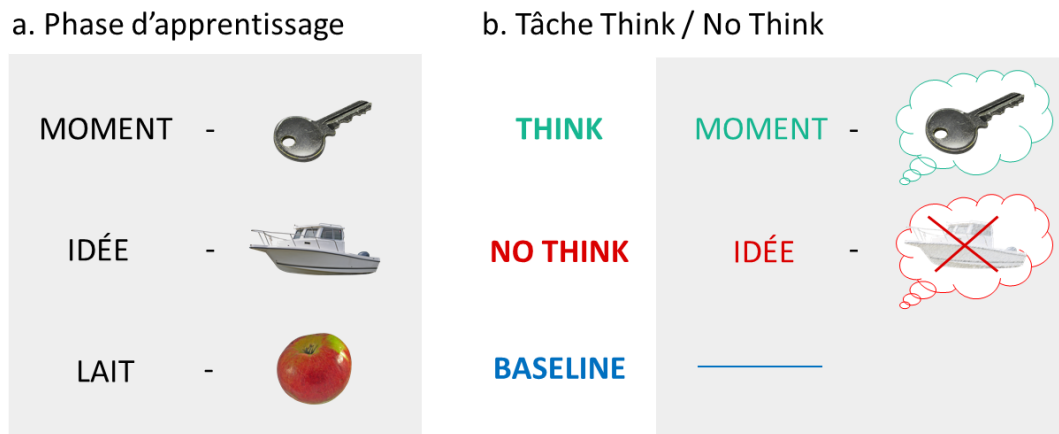


Figure 3: Déroulement de la tâche Think/NoThink. a) Premièrement, le participant apprend intensivement des paires mots-images. b) Puis le participant a pour consigne de se rappeler en détails des images associées lors de la présentation des mots en vert (condition Think) mais de ne pas penser du tout aux images associées lors de la présentation des mots écrits en rouge (condition No Think). Les mots de la condition baseline ne sont pas représentés durant la tâche Think/No Think.

Cette tâche consiste tout d'abord en l'apprentissage de paires de mots (Anderson & Green, 2001) ou de mots-images ((Gagnepain et al., 2014); voir figure 3a). Cet apprentissage est réalisé de façon intensive afin que la présentation d'un mot entraîne le rappel involontaire à l'esprit du stimulus associé. Ensuite, il est demandé au participant pour les mots faisant partie de la condition Think de se rappeler du stimulus associé avec le plus de détails possible (voir figure 3b). Pour la condition No Think, le participant doit ne pas penser au stimulus associé et donc inhiber le rappel involontaire de l'objet. En effet, lorsque le mot présenté est écrit en rouge (condition No-Think), les participants doivent supprimer de leur esprit l'image associée, en maintenant leur attention sur l'indice et en vidant leur esprit. De plus, si l'image revient quand même en tête, les participants doivent repousser activement cette image de leur esprit.

L'engagement de ces processus de contrôle ne permettrait pas seulement de supprimer et de réguler le rappel involontaire d'un souvenir à la conscience mais pourrait également

avoir des effets d'inhibition à plus long terme sur la trace mnésique (Anderson et al., 2004; Gagnepain et al., 2014). En effet, lors d'une tâche de rappel indicé, si l'on représente un mot appris au participant après la tâche Think/No Think, le participant rapporte moins de stimuli associés aux mots de la condition No Think en comparaison à ceux de la condition contrôle (« Baseline » sur la figure 3) (Anderson et al., 2004). Cette perturbation du rappel différé des objets associés à la condition No Think a été qualifiée « d'effet de suppression mnésique ». Cet effet a également été mis en évidence par le biais d'une tâche d'amorçage perceptif, réalisée à la suite de la tâche Think/ No Think (Gagnepain et al., 2014). Dans cette étude, le temps de réaction était plus rapide pour l'identification d'un objet déjà rencontré (durant l'apprentissage et la tâche Think/ No Think) dans les trois conditions (Think, No Think et Baseline) comparativement au temps demandé pour identifier un objet non rencontré lors des phases précédentes de la tâche Think/ No Think. Par contre, cet effet d'amorçage était moins important pour les objets de la condition No Think par rapport aux objets des conditions Think et Baseline, suggérant ainsi une perturbation de la mémoire implicite perceptive pour les objets dont le rappel a été précédemment inhibé (condition No Think).

Il a été montré, par le biais de la tâche Think/No-Think, en utilisant comme stimuli des scènes aversives, que les personnes avec TSPT avaient des difficultés à engager efficacement ces processus de contrôle (Catarino et al., 2015). En effet, lors d'une tâche de rappel indicé réalisée après le Think/No-Think, les personnes avec TSPT ne présentent pas d'effet de suppression mnésique (contrairement au groupe contrôle), suggérant ainsi un effet de l'engagement des processus de contrôle seulement dans le groupe contrôle et une altération de ces processus chez les patients avec TSPT.

Ces capacités de contrôle dépendraient fortement de l'engagement du cortex préfrontal dorso-latéral. En effet, il a été rapporté, grâce à des études en IRM fonctionnelle réalisées lors

de la tâche Think/No-Think, que le recrutement du cortex préfrontal dorso-latéral, mais surtout l'effet inhibiteur (« down-regulation ») de cette région sur les régions de la mémoire telles que l'hippocampe et l'amygdale, permettait d'inhiber le rappel involontaire d'un souvenir intrusif (Anderson et al., 2016; Gagnepain et al., 2017). Une étude récente, réalisée en IRM fonctionnelle, rapporte un engagement moins important du cortex préfrontal lorsque des personnes exposées (avec ou sans TSPT) tentent d'inhiber le rappel involontaire du stimulus associé lors de la tâche Think/No Think, comparativement à des sujets non exposés (Sullivan et al., 2019). Cette étude suggère ainsi que cette différence d'activation ne serait pas spécifique au TSPT mais serait plutôt liée à l'exposition à un évènement traumatique. Cette étude n'a cependant pas étudié si la sévérité des symptômes du TSPT pouvait être liée à une différence de connectivité entre le cortex préfrontal et les régions de la mémoire. Or, une down-régulation efficace du cortex préfrontal sur les régions de la mémoire, dont l'hippocampe, pourrait permettre une meilleure régulation des intrusions et ainsi être un facteur protecteur ou permettre une meilleure résilience chez les personnes exposées.

3. Structure, fonction et plasticité de l'hippocampe

(inspirée de Postel, Guillery-Girard, & Viard (2017))

Les modèles décrits ci-dessus suggèrent qu'une altération de l'hippocampe pourrait contribuer à l'expression et à la persistance des symptômes liés au TSPT. L'hippocampe est généralement considéré étudié, dans le cadre d'étude en neuroimagerie chez l'homme, comme étant une seule entité. Néanmoins, les études histologiques nous démontrent que cette structure est, en réalité, composée de différentes sous-régions que l'on nomme sous-champs hippocampiques. Ces sous-champs se différencient par leurs caractéristiques histologiques mais également par leur implication dans différents processus mnésiques (Carr et al., 2010; Duvernoy, 2005; Rolls, 2016). Ainsi, nous pouvons supposer que l'expression des symptômes liés au TSPT pourrait être liée à l'altération spécifique de certains sous-champs (Wang et al., 2010).

3.1. Anatomie de l'hippocampe

Cette structure, initialement décrite par Arantius en 1537, a été nommée « hippocampe » en raison de sa forme rappelant fortement celle de l'animal marin éponyme (Andersen et al., 2007). L'hippocampe se situe dans le lobe temporal interne et peut être divisé en trois sous-parties le long de son axe antéro-postérieur : la tête, le corps et la queue de l'hippocampe (voir figure 4, tirée de (Schlichting et al., 2017)). Certaines études en IRM divisent également

l'hippocampe en parties antérieure (correspondant à la tête de l'hippocampe) et postérieure (correspondant au corps et à la queue de l'hippocampe).

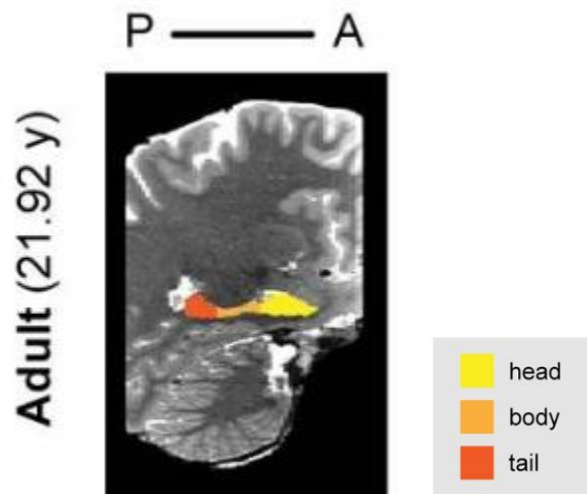


Figure 4 : Segmentation de l'hippocampe. L'hippocampe peut être divisé en trois sous-parties le long de son axe antéro-postérieur que l'on nomme tête (jaune), corps (orange clair) et queue (orange foncé) de l'hippocampe. Figure tirée de Schlichting, et al. (2017).

L'hippocampe est constitué de différents sous-champs possédant chacun des caractéristiques cytoarchitectoniques propres (Duvernoy, 2005) (voir figure 5, Postel et al., (2017)). Nous pouvons ainsi mentionner le gyrus denté (GD) et la corne d'Ammon, elle-même divisible en 4 sous-champs : CA1, CA2, CA3 et CA4. A noter que certains auteurs nient l'existence de CA4 et considèrent que les neurones de ce sous-champ appartiendraient au hilus du gyrus denté. En plus de ces différents sous-champs, nous pouvons également mentionner le complexe subiculaire (« Subiculum ») comme faisant partie de la formation hippocampique.

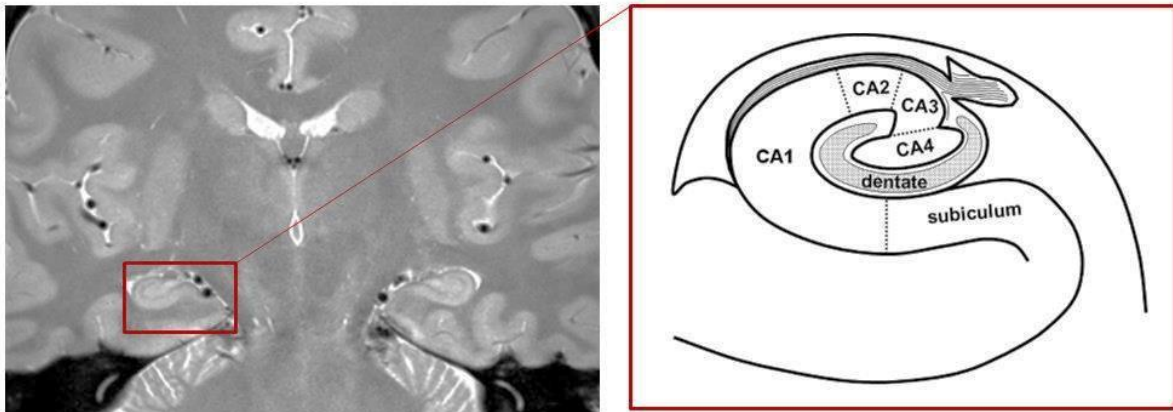


Figure 5 : Séquence IRM (pondérée en densité de proton) haute résolution centrée sur l'hippocampe et schéma représentant, sur un plan coronal, les différents sous-champs hippocampiques : la corne d'Ammon (CA ; divisible en quatre parties : CA1, CA2, CA3 et CA4), le gyrus denté (« dentate ») et le subiculum. Le schéma est tiré de Yang et al. (2008).

La corne d'Ammon et le subiculum sont constitués de neurones pyramidaux tandis que le gyrus denté possède des cellules granulaires (Duvernoy, 2005). Le gyrus denté se différencie également des autres sous-champs par sa capacité de neurogénèse, qui serait encore présente à l'âge adulte (Boldrini et al., 2018; Eriksson et al., 1998; Moreno-Jiménez et al., 2019; Spalding et al., 2013). La persistance de ce processus à l'âge adulte a suscité de nombreux débats dans la communauté scientifique ces dernières années. Toutefois, de récentes études, réalisées sur des données post-mortem (acquises chez des personnes sans pathologies neurodégénératives, 14-97 ans), démontrent qu'il existe bien dans le gyrus denté des cellules souches (permettant la neurogénèse) tout au long de la vie (Boldrini et al., 2018; Moreno-Jiménez et al., 2019).

Ces sous-champs hippocampiques sont très interconnectés. Il existerait deux circuits intra-hippocampiques (Duvernoy, 2005): la *voie trisynaptique* (également connue sous le nom de voie polysynaptique) dont les afférences viennent des lobes pariétaux et occipitaux et, la *voie directe* dont les afférences viennent principalement du cortex associatif temporal

inférieur. La *voie trisynaptique* démarre dans la couche II du cortex entorhinal. Les fibres glutaminergiques envoient des projections vers le gyrus denté, puis les axones des cellules du gyrus denté (fibres moussues) se dirigent vers CA3. Les axones des cellules de CA3 (collatérales de Schaffer) vont ensuite se projeter vers CA1, puis les axones de CA1 sont envoyés vers le subiculum. Pour finir, le subiculum envoie l'information finale vers le cortex par le biais de fibres glutaminergiques. Alternativement, la *voie directe* commence dans la couche III du cortex entorhinal. Les fibres glutaminergiques se projettent directement dans CA1. Puis les axones de cette région vont atteindre le subiculum qui, à son tour, envoie des projections dans la couche profonde du cortex entorhinal.

3.2. Méthode d'étude de l'hippocampe chez l'humain

❖ Estimation des volumes des sous-champs hippocampiques en IRM

Il est aujourd'hui possible d'étudier la structure et la fonction de l'hippocampe *in vivo* chez l'humain grâce à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Nous pouvons ainsi estimer le volume des sous-champs hippocampiques grâce à l'acquisition de séquences haute résolution (généralement 0,4 mm x 0,4 mm x 2 mm) pondérées en T2 ou en densité de proton (de Flores et al., 2015; Yushkevich, Pluta, et al., 2015). Ces images, acquises perpendiculairement à l'axe de l'hippocampe, permettent de segmenter manuellement sur le plan coronal certains sous-champs grâce à des repères anatomiques. Par exemple, nous pouvons voir sur ce type d'image une bande hypo-intense, formée par les couches lacunaire et moléculaire de CA1, qui nous permet de distinguer CA1 du gyrus denté.

Plusieurs protocoles de segmentation des sous-champs hippocampiques se sont développés durant ces dernières années. Cependant, ces protocoles présentent de nombreuses

différences (Giuliano et al., 2017). Les limites entre certains sous-champs n'étant pas visibles, certains protocoles choisissent par exemple de regrouper certains sous-champs et de ne tracer manuellement que trois régions telles que CA1, CA2-3/GD et le subiculum (de Flores et al., 2015; La Joie et al., 2013; Mueller et al., 2015; Wang et al., 2010). Alternativement, d'autres protocoles utilisent des règles géométriques afin de segmenter individuellement tous les sous-champs hippocampiques, malgré un risque d'erreur important. De plus, certains protocoles ne segmentent que quelques coupes dans la partie antérieure du corps de l'hippocampe (voir Mueller et al., 2015; Wang et al., 2010) tandis que d'autres tracent les sous-champs tout le long de l'hippocampe. Ainsi, comparer les résultats d'études utilisant des protocoles différents peut s'avérer difficile. Un groupe de recherche, portant le nom *Hippocampal Subfields Group*, a récemment été mis en place afin d'harmoniser cette procédure et de créer un protocole commun (<http://www.hippocampalsubfields.com>) (Wisse et al., 2017; Yushkevich, Amaral, et al., 2015). Un protocole de segmentation concernant le corps de l'hippocampe est ainsi en cours de validation (Olsen et al., 2019) et le processus d'harmonisation vient de commencer pour la segmentation de la tête et la queue de l'hippocampe.

❖ Méthodes de segmentation automatique

Les méthodes de segmentation manuelle peuvent être considérées comme étant laborieuses et chronophages. Ainsi, des méthodes de segmentation automatiques ont commencé à se développer en parallèle. *MAGeT-Brain* (Pipitone et al., 2014) et *Freesurfer 5.3* (Van Leemput et al., 2009) ont été beaucoup utilisées pour segmenter les sous-champs hippocampiques sur des images anatomiques T1 de résolution dite standard (1 mm x 1 mm x 1 mm). Toutefois, il

est impossible de visualiser, sur ces images de plus basse résolution, les repères anatomiques nécessaires pour segmenter les sous-champs hippocampiques (voir figure 6). Une segmentation réalisée sur ce type d'image est donc considérée comme peu fiable, et rend l'interprétation des résultats questionnable (Iglesias et al., 2015; Wisse, Biessels, & Geerlings, 2014). De plus, il a été montré que l'atlas de *Freesurfer 5.3* se basait sur des segmentations ne correspondant pas à l'histologie de l'hippocampe, et qu'il réalisait par conséquent une mauvaise estimation des volumes hippocampiques (de Flores et al., 2015; Wisse et al., 2014). Cette méthode est donc, depuis quelques années, dépréciée.

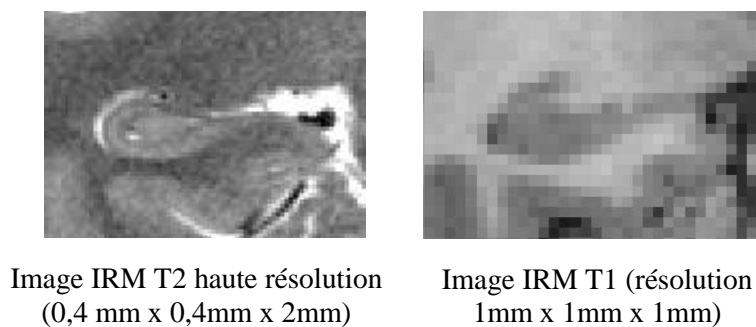


Figure 6: Comparaison d'images IRM de résolution différentes. Ces coupes coronales montrent le corps de l'hippocampe sur une image IRM T2 haute résolution (0,4 mm x 0,4mm x 2mm) et sur une image IRM T1 de résolution 1mm x 1mm x 1mm. Les images représentent approximativement la même coupe et ont été acquises chez le même sujet.

Il existe aujourd'hui de nouvelles méthodes automatiques fiables permettant de segmenter les sous-champs hippocampiques telles que *ASHS* (pour Automatic Segmentation of Hippocampal Subfields) (Yushkevich, Pluta, et al., 2015) et *Freesurfer 6.0* (amélioration de la méthode implémentée dans *Freesurfer 5.3*) (Iglesias et al., 2015). Toutefois, il est important de souligner que ces méthodes ne sont valides que si elles sont utilisées sur des images IRM dites haute résolution (0,4 mm x 0,4mm x 2mm). En effet, comme expliqué ci-

dessus, les principaux repères anatomiques nécessaires pour la segmentation ne sont pas visibles à plus basse résolution, ce qui rend alors la segmentation peu fiable. En ce sens, Iglesias et al. (2015) ont démontré que *Freesurfer 6.0* (méthode développée en premier lieu pour étudier les altérations hippocampiques chez des populations âgées ayant des troubles neurodégénératifs) permettait de mettre en évidence les atrophies hippocampiques histologiquement connues dans une population MCI (Mild Cognitive Impairment) en segmentant des images haute résolution mais ne retrouvait aucune différence de volumes au niveau des sous-champs hippocampiques chez une population souffrant de la même pathologie en segmentant des images 1 mm x 1 mm x 1 mm. Malheureusement, de nombreux chercheurs font encore aujourd'hui un mésusage de cette méthode en utilisant celle-ci sur des images de résolution 1mm x 1mm x 1mm et publient ainsi des résultats difficilement interprétables.

3.3. Fonction de l'hippocampe

❖ Spécialisation antéro-postérieure

L'hippocampe joue un rôle important dans les processus de mémoire, et plus particulièrement dans la mémoire épisodique que nous pouvons définir comme étant la capacité à encoder et à se rappeler d'un évènement personnel et unique associé à son contexte d'acquisition (Tulving, 2002). L'hippocampe permettrait de lier les différentes informations encodées par le cortex en un seul souvenir cohérent. Certaines études rapportent une spécialisation fonctionnelle de l'hippocampe sur l'axe antéro-postérieur (Poppenk et al., 2013). Ainsi, la partie postérieure de l'hippocampe permettrait la représentation des détails spatio-temporels tandis que la partie

antérieure de cette structure serait impliquée dans la représentation des aspects plus globaux d'un évènement.

❖ Spécialisation fonctionnelle des sous-champs hippocampiques

L'hippocampe posséderait également une spécialisation fonctionnelle au niveau des différents sous-champs hippocampiques (Carr et al., 2010). Ainsi, des études en IRM fonctionnelle haute résolution rapportent que CA3 et le gyrus denté seraient préférentiellement recrutés lors de tâche d'encodage tandis que CA1 et le subiculum seraient activés lors de tâche de rappel. Mueller et al. (Mueller, Chao, Berman, & Weiner, 2011) ont également observé chez un groupe de personnes âgées des corrélations positives d'une part, entre le volume de la région CA3/GD et des capacités d'encodage et de rappel immédiat et d'autre part, entre le volume de CA1 et des capacités de consolidation et de rappel différé.

Ces sous-champs hippocampiques sont également impliqués dans différents processus mnésiques que l'on nomme séparation de patterns (diminution des interférences entre deux traces mnésiques, permettant de réduire la similarité entre deux représentations partageant des caractéristiques communes) et complètement de patterns (capacité de se rappeler d'un souvenir à partir d'un indice partiel) (voir figure7) (Carr et al., 2010; Rolls, 2016; Yassa & Stark, 2011).

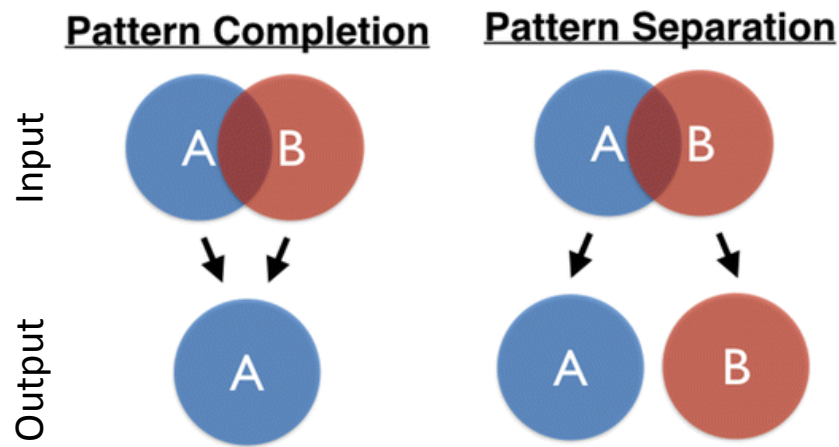


Figure 7: Schéma représentant les processus de séparation de patterns (« pattern separation ») et de complèvement de patterns (« pattern completion »), adapté de (Yassa & Stark, 2011). A correspond à la trace mnésique d'un évènement stocké en mémoire tandis que B représente la trace mnésique d'une nouvelle expérience. Ainsi, lors du phénomène de complèvement de patterns, un indice présent lors de la nouvelle expérience, mais qui est également associé à la trace mnésique du souvenir A, va déclencher la réactivation de la trace mnésique associée au souvenir A. La fonction de séparation de patterns va diminuer les interférences entre les traces mnésiques de différents évènements.

Ainsi, le gyrus denté serait impliqué dans des processus de séparation de patterns (David Berron et al., 2016; Carr et al., 2010). CA1 serait préférentiellement impliqué dans le complèvement de patterns mais également dans la séparation de patterns d'ordre temporel. Tandis que CA3 permettrait d'encoder rapidement de nouvelles informations et d'associer les différents éléments encodés. En fonction de la similarité entre deux représentations, ce sous-champ pourrait également intervenir dans les processus de séparation ou de complèvement de patterns. Ainsi, CA3 serait impliqué dans le processus de complèvement de patterns seulement dans le cas de forts chevauchements entre deux engrammes.

Le processus de séparation de patterns pourrait permettre de diminuer les interférences/chevauchements entre les engrammes hippocampiques (Besnard & Sahay,

2016). Ainsi, ce processus pourrait favoriser la stabilité ainsi que la consolidation de ces traces mnésiques et diminuer la perte de détails épisodiques. Ce processus pourrait être modulé en partie par la capacité de neurogénèse (figure 8). L'augmentation du nombre de cellules granulaires permettrait en théorie, par un système d'inhibition rétrograde (recrutement interneurons GABA), de diminuer le nombre de neurones activés pour chaque engramme (« sparse coding »). Ce phénomène permettrait ainsi de diminuer la probabilité de chevauchement entre les engrammes hippocampiques.

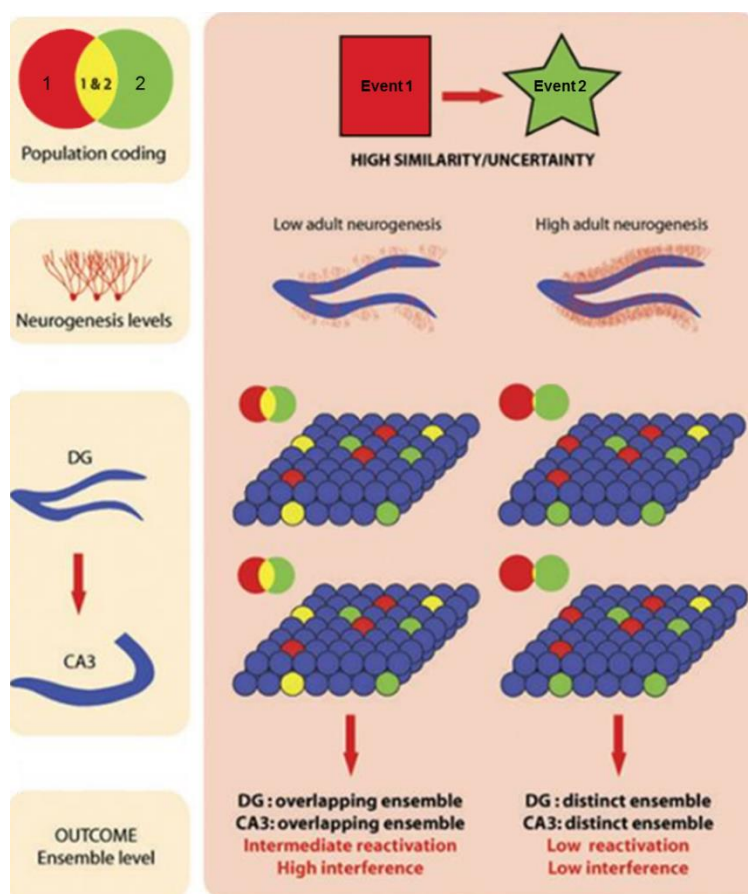


Figure 8 : Influence de la neurogénèse sur la diminution des interférences et la réactivation des engrammes dans le circuit GD-CA3. Tiré de Besnard & Sahay (2016).

Les processus de séparation et de complètement de patterns sont complémentaires et nous permettent de générer des comportements adaptés à notre environnement. D'une part, la diminution d'interférences entre une nouvelle expérience et un ancien souvenir stocké en mémoire pourrait, par exemple, nous permettre de déterminer l'existence d'une menace en discriminant de façon efficiente les éléments/contextes prédictifs de danger. D'autre part, le complètement de patterns, qui correspond à la capacité à réactiver un souvenir à partir d'un indice partiel, permettrait de réagir rapidement en généralisant un comportement à un nouvel environnement. Toutefois, un déficit en séparation de patterns pourrait créer des interférences entre deux traces mnésiques et favoriser une augmentation de la fonction de complètement de patterns. Une modification de la balance séparation-complètement de patterns pourrait alors entraîner la génération de comportement incongrus par rapport au contexte, tel que, par exemple, une sur-généralisation des comportements de peur dans des environnements ne montrant pourtant aucun danger (Besnard & Sahay, 2016; Liberzon & Abelson, 2016).

3.4. Plasticité de l'hippocampe

❖ Maturation hippocampique durant l'enfance et l'adolescence

L'hippocampe possède une grande plasticité structurale tout au long de la vie de par sa capacité de neurogénèse située dans le gyrus denté, et des réarrangements dendritiques et synaptiques continus (Andersen et al., 2007; Boldrini et al., 2018; Moreno-Jiménez et al., 2019). Cette plasticité serait toutefois plus importante durant l'enfance et l'adolescence. Par exemple, la capacité de neurogénèse du gyrus denté serait plus grande chez l'enfant et l'adolescent comparativement à chez l'adulte: 17 000 nouveaux neurones seraient produits par jour chez le rat adolescent contre 9 000 chez l'adulte (Curlik, DiFeo, & Shors, 2014). Cette

neurogénèse entrainerait alors, durant l'enfance et l'adolescence, une augmentation du volume du gyrus denté, et parallèlement une augmentation du volume de CA3 de par le développement des fibres moussues (Lavenex & Banta Lavenex, 2013). Cette grande plasticité est considérée comme étant une réponse adaptative permettant à l'adolescent d'apprendre à faire face à de nouvelles expériences afin de pouvoir devenir autonome et vivre de façon indépendante de ses parents (Curlik et al., 2014). Outre ce phénomène de neurogénèse, nous pouvons observer, durant l'enfance, la maturation et la myélinisation d'autres connexions entre les sous-champs, et plus particulièrement celles de la voie trisynaptique (Lavenex & Banta Lavenex, 2013). La maturation de ce circuit intra-hippocampique pourrait alors favoriser le développement des capacités de mémoire épisodique durant l'enfance (Lavenex & Banta Lavenex, 2013).

❖ Plasticité hippocampique encore présente chez l'adulte ?

La plasticité hippocampique chez l'adulte peut tout d'abord se traduire par des processus de réarrangements dendritiques et synaptiques face à de nouvelles expériences (Andersen et al., 2007). Nous pouvons, par exemple, observer un remodelage des dendrites face à des facteurs environnementaux tel que le stress ou encore des changements synaptiques sous-tendus par des phénomènes de potentialisation et dépression synaptique à long terme lors de processus d'apprentissage et de mémoire.

Outre cette plasticité dendritique et synaptique, il y aurait encore à l'âge adulte une production de nouveaux neurones dans le gyrus denté (Eriksson et al., 1998; Spalding et al., 2013). Cette fonction de neurogénèse serait toutefois moins importante chez l'adulte que chez l'enfant et l'adolescent (Curlik et al., 2014). Cette hypothèse a suscité de nombreux débats

dans la communauté scientifique ces dernières années. L'étude de Sorrells et al. (2018) a récemment renforcé le scepticisme de certains chercheurs quant à la persistance de ce processus à l'âge adulte. Ces auteurs ont mesuré le nombre de cellules souches et de nouveaux neurones dans le gyrus denté en utilisant des techniques immuno-histochimiques sur des coupes hippocampiques humaines post-mortem ou venant de pièces opératoires (patients atteints d'épilepsie), chez une cohorte allant du fœtus jusqu'à 77 ans. Ils ont montré que le nombre de nouveaux neurones et de cellules souches diminuait fortement après l'adolescence et que ces cellules devenaient presque indétectables à l'âge adulte. De façon surprenante, l'étude de Boldrini et al. (2018), publiée très peu de temps après, suggère que la capacité de neurogénèse persisterait à l'âge adulte et qu'elle serait stable malgré le vieillissement. Ils rapportent un nombre diminué de cellules souches quiescentes (type I) avec l'âge chez l'adulte mais un pool stable de cellules souches en prolifération (type II), de neuroblastes (cellules immatures) et de neurones matures entre 14 et 79 ans. Ils rapportent également que le volume du gyrus denté ne déclinerait pas avec l'âge et qu'il resterait inchangé à l'âge adulte. Il est ainsi surprenant de voir que ces deux études, publiées à quelques semaines d'intervalle, présentent des résultats totalement contradictoires. Il est toutefois important de souligner, que malgré l'usage de méthodologies similaires, les caractéristiques des populations étudiées diffèrent sur plusieurs points. Dans l'étude de Sorrells et al. (2018), les données post-mortem sont issues de personnes décédées à cause d'une pathologie telle que des malformations cardiaques ou un cancer et les pièces opératoires de patients atteints d'épilepsie. Il a donc été proposé que l'absence de neurogénèse pourrait être la conséquence d'une altération due à ces pathologies, principalement dans le cas d'épilepsie, ou à une médication associée. A l'inverse, dans l'étude de Boldrini et al. (2018),

la majorité des données post-mortem étaient issues de personnes sans diagnostic d'épilepsie, ne prenant pas de médicament, et sans troubles cognitifs rapportés de leur vivant.

Moreno-Jiménez et al. (2019) ont récemment confirmé la persistance du processus de neurogénèse par la présence de cellules souches et de milliers de cellules immatures chez des personnes sans pathologie jusqu'à l'âge de 97 ans (étude post-mortem). Ils ont montré que le processus de maturation était même présent chez des personnes qui avaient souffert de la maladie d'Alzheimer mais que cette capacité diminuait avec la sévérité de la pathologie. Par ailleurs, ils ont démontré que la capacité à détecter les marqueurs de la neurogénèse dépendait fortement des conditions de fixation et de traitement des tissus, fournissant ainsi une explication possible pour l'absence de marqueurs de la neurogénèse à l'âge adulte dans l'étude de Sorrells et al. (2018). Compte tenu des résultats de Boldrini et al. (2018) et de Moreno-Jiménez et al. (2019), il devient aujourd'hui difficile de nier l'existence de la neurogénèse dans le gyrus denté à l'âge adulte.

Selon Kempermann (2008), les nouveaux neurones générés dans le gyrus denté constitueraient une « réserve neurale » permettant de pouvoir apprendre à faire face à de nouvelles expériences et à des situations complexes. Cette réserve neurale permettrait également de maintenir la fonction hippocampique lors de conditions dites pathologiques. En ce sens, Hill, Sahay & Hen (2015) ont montré que des souris, qui possédaient initialement une capacité de neurogénèse supérieure, allaient manifester moins de symptômes anxieux lors d'un paradigme de stress chronique.

❖ Liens entre stress et hippocampe

Le stress est une réponse adaptative permettant à l'individu de réaliser rapidement une décision/action afin de faire face à un danger imminent (agression ou menace pour sa vie, son intégrité physique ou son équilibre psychique) ou à un autre élément dit « stressueur » (perturbant l'homéostasie) (Crocq, 2014; Selye, 1950). Ce concept a initialement été mentionné au début du 20^{ème} siècle par Walter Cannon à travers ses travaux chez l'animal où il décrivait des changements physiologiques lors de l'expression d'émotions fortes telles que la peur. Il a par la suite décrit cette réaction physiologique comme étant une réponse adaptative permettant au sujet d'être préparé à combattre ou à fuir (« Fight or Flight »). Ce concept a également été développé un peu plus tard par Hans Selye sous le terme de « syndrome général d'adaptation » (Selye, 1950). H. Selye a ainsi décrit les différentes cascades physiologiques impliquées dans ce processus, dont notamment l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien. Cette cascade physiologique entraîne la production de glucocorticoïdes (cortisol chez l'humain) qui permet de mobiliser les ressources nécessaires (cognitives et biologiques) permettant de faire face à l'élément stressueur. Cette réaction permet ainsi par exemple de mettre à disposition des réserves de glucose en activant les processus de glycogénolyse/lipolyse ainsi qu'une meilleure oxygénation entraînée par l'accélération des fréquences cardiaque et respiratoire. Elle ralentit également en parallèle les fonctions biologiques qui sont moins nécessaires.

L'hippocampe possède de nombreux récepteurs aux glucocorticoïdes (Andersen et al., 2007). Cette structure est ainsi non seulement sensible aux effets du stress mais participerait également à la régulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien par le biais d'un rétrocontrôle négatif (Furay et al., 2008; Jacobson & Sapolsky, 1991). Les performances

mnésiques, médiées par l'hippocampe, peuvent être influencées par le stress. La relation entre les capacités de mémoire et le stress suivrait une courbe en U inversé (voir figure 9).

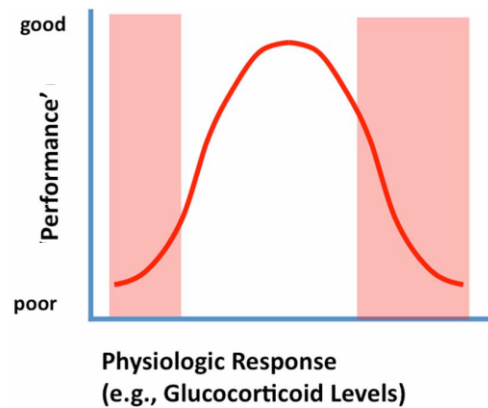


Figure 9 : Modélisation de la relation entre l'engagement du système de réponse au stress et les performances cognitives permettant de mieux s'adapter. Tiré d'Herman et al. (2013).

Ainsi, le stress (i.e., l'engagement du système de réponse face à un élément stressant) pourrait tout d'abord entraîner de meilleures performances mnésiques. Mais un engagement trop important du système de stress (par quantité ou chronicité) aurait un effet délétère sur les ressources cognitives (Lupien et al., 2007). Cet effet néfaste peut être décrit comme résultant d'une réaction de « stress dépassé » qui se traduit donc par une réaction inadaptée face à un élément stressant (Crocq, 2014). Les personnes confrontées à un événement traumatique et présentant une réaction de « stress dépassé » seraient plus à risque de développer par la suite une pathologie psychotraumatique (Crocq, 2014).

L'activation du système de stress peut influencer et remodeler la structure de l'hippocampe. Cette influence peut également être modélisée par une courbe en U inversé (McEwen et al., 2016). Un stress aigu de faible intensité pourrait avoir un effet positif sur les

phénomènes de potentialisation à long terme pouvant améliorer les processus d'apprentissage et de mémoire (McEwen et al., 2016). Cependant, un stress chronique pourrait modifier la plasticité de l'hippocampe chez l'adulte en entraînant une rétractation des branchements dendritiques dans la corne d'Ammon, une perte d'épines dendritiques des sous-champs CA1 et CA3 ainsi qu'une altération de la neurogénèse dans le gyrus denté (Andersen et al., 2007; McEwen et al., 2016; Schoenfeld et al., 2017; Sousa et al., 2000). Ces changements morphologiques pourraient toutefois être réversibles après un certain temps sans exposition au stress (Gould, 2007; Heine et al., 2004; Sousa et al., 2000). Un stress chronique aurait également un impact délétère sur l'intégrité des interneurons GABAergiques présents dans la corne d'Ammon et le gyrus denté (Czeh et al., 2015a; Hu et al., 2010).

Chez l'adolescent, l'exposition au stress pourrait engendrer des changements structuraux à plus long terme, comparativement à chez l'adulte. En effet, l'axe hypothalamo-hypophysaire est encore en maturation durant l'adolescence. Ainsi, face à un stress, le taux de glucocorticoïdes produit serait plus important chez l'adolescent que chez l'adulte, et mettrait plus de temps à être régulé (Green et al., 2016; Romeo, 2017). De plus, l'hippocampe est encore en maturation durant cette période de vie. Il a ainsi été proposé que l'adolescence pourrait représenter une période de vulnérabilité face aux effets du stress (Romeo, 2017). Des études réalisées chez l'animal rapportent que l'exposition à un stress chronique chez l'adolescent entraînerait un effet délétère sur l'arborisation dendritique des sous-régions hippocampiques mais également sur la neurogénèse présente dans le gyrus denté (Eiland et al., 2012; Hueston et al., 2017; McCormick et al., 2012; Romeo, 2017). De plus, un stress vécu durant l'adolescence pourrait altérer la maturation de l'hippocampe et entraîner des volumes plus petits des régions CA1, CA3 et gyrus denté à l'âge adulte par rapport à des individus non exposés (chez le rongeur : Isgor et al. (2004)). Ces auteurs ont alors suggéré

qu'un stress chronique vécu durant l'adolescence était associé à une atteinte de la croissance de l'hippocampe ainsi qu'une moins bonne récupération sur le long terme après l'exposition à un élément stressant, pouvant alors se traduire par des altérations durables à l'âge adulte (Isgor et al., 2004).

❖ Autres facteurs influençant la plasticité de l'hippocampe

Outre le stress, d'autres facteurs environnementaux peuvent modifier la structure de l'hippocampe. Plusieurs études réalisées chez l'animal démontrent que vivre dans un environnement enrichi et complexe pourrait favoriser le phénomène de neurogénèse, l'élaboration de branchements dendritiques et augmenter le nombre d'épines dendritiques et de synapses dans l'hippocampe (Andersen et al., 2007). Ce type d'environnement serait également associé à de meilleures performances mnésiques. Les termes « enrichi » et « complexe » correspondent ici à l'ajout, dans l'environnement de l'animal, de nombreux stimuli permettant l'apprentissage de nouvelles informations et favorisant la pratique d'activités physiques. La réalisation d'exercices de type aérobie (*i.e.* effort soutenu dans la durée, endurance) serait associée à une augmentation de la production de nouveaux neurones dans le gyrus denté (Curlik & Shors, 2013). Toutefois, il est important de préciser qu'un grand nombre de ces cellules ne persistent pas longtemps dans le gyrus denté après avoir été générées. En effet, lors du processus de neurogénèse, la production de nouvelles cellules est suivie d'un phénomène de mort cellulaire permettant de stabiliser la population neuronale du gyrus denté. Les cellules nouvellement générées peuvent toutefois survivre à la mort cellulaire et intégrer les circuits hippocampiques grâce à l'apprentissage réussi de nouvelles informations. Ainsi, il a été proposé que moduler la neurogénèse grâce à une combinaison

optimale d'entraînements à la fois physique et mental pourrait permettre l'amélioration des capacités cognitives (Curlik & Shors, 2013; DiFeo & Shors, 2017). Outre la neurogénèse, un environnement enrichi, ou juste la réalisation d'un exercice physique de type aérobie, pourrait également entraîner une augmentation des branchements dendritiques, du nombre d'épines dendritiques et de synapses dans l'hippocampe (corne d'ammon et gyrus denté) (Gould, 2007; Hüttenrauch et al., 2016; Lin et al., 2018; Schaefers et al., 2010; Stranahan et al., 2007). Il a ainsi été démontré chez l'humain que la mise en place d'un entraînement physique (aérobie) pouvait mener à une augmentation du volume de l'hippocampe (Erickson et al., 2011), de la partie antérieure de cette structure (Thomas et al., 2016) ou plus particulièrement de la région CA1 (Den Ouden et al., 2018).

4. Anomalies structurales de la région hippocampique dans le TSPT

4.1. Chez l'adulte

❖ Atteinte de l'hippocampe

Bien que le TSPT ne soit toujours associé à des différences volumétriques au niveau de l'hippocampe dans la littérature (Bonne et al., 2001; Landré et al., 2010; Quidé et al., 2018; S. J. H. van Rooij et al., 2015), la méta-analyse réalisée par O'Doherty et al. (2015) suggère que les personnes souffrant de TSPT auraient un volume hippocampique plus petit par rapport à des personnes ayant vécu un évènement traumatique sans TSPT et des sujets contrôles non exposés. Logue et al. (2018) (Consortium ENIGMA) ont récemment publié un résultat allant dans ce même sens. En étudiant les volumes des régions sous-corticales chez 1868 personnes (794 patients avec TSPT), ils ont rapporté que seul le volume de l'hippocampe différait chez les personnes avec TSPT, comparativement à des sujets contrôles (groupe combinant contrôles exposés et non exposés).

L'origine de cette différence de volume reste encore débattue (Admon et al., 2013; Gilbertson et al., 2002; Pitman et al., 2012) : elle pourrait être préexistante au trauma ou résulter d'un effet neurotoxique lié au stress en réponse au traumatisme. L'étude de Gilbertson et al. (2002), réalisée chez des jumeaux monozygotes discordant pour l'exposition à un évènement traumatique, suggère que les patients avec TSPT pourraient déjà avoir un volume hippocampique plus petit avant le traumatisme. Ils ont montré que les vétérans avec TSPT et leur jumeau non-exposé avaient un volume hippocampique similaire et que ces deux

groupes de participants possédaient un volume plus petit par rapport aux vétérans sans TSPT et leur jumeau non-exposé. Cette différence de volume a alors été interprétée comme étant un facteur de risque pouvant favoriser le développement du TSPT.

Toutefois, une étude prospective, mesurant le volume hippocampique chez des personnes militaires avant et après déploiement, montre qu'une réduction du volume hippocampique (et non le volume initial) serait associée à une augmentation de symptômes liés au TSPT (Admon et al., 2013). Comme cette région est vulnérable aux effets du stress (Heine et al., 2004; McEwen et al., 2016; Sapolsky, 1996), les auteurs ont suggéré que cette modification du volume hippocampique pourrait refléter un dysfonctionnement du système de stress entraînant une réponse non adaptée face au traumatisme.

Il a récemment été proposé que l'hypersensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes décrite chez les personnes souffrant de TSPT pourrait amplifier l'effet du cortisol sur le cerveau et notamment sur l'hippocampe (Szeszko et al., 2018). Cette hypersensibilité, pouvant être préexistante au trauma (van Zuiden et al., 2011), pourrait donc conférer une vulnérabilité à l'hippocampe face à des éléments stressants avant, pendant et après l'exposition à l'évènement traumatique. De ce point de vue, les altérations de l'hippocampe décrites dans le TSPT pourraient être causées par un effet amplifié (et délétère) des glucocorticoïdes. Toutefois, Une altération des facteurs neurotrophiques ainsi qu'un effet neurotoxique du glutamate associés à la réponse de stress (Gao et al., 2014; M. A. Smith et al., 1995) pourrait également contribuer aux différences de volume hippocampique décrites dans le TSPT.

Bien que de nombreuses études suggèrent un volume plus petit de l'hippocampe chez les personnes souffrant de TSPT (Gilbertson et al., 2002; Logue et al., 2018; O'Doherty et al.,

2015; Pitman et al., 2012), la relation entre le volume de cette structure et l'expression des symptômes est encore peu documentée. Quelques études rapportent une relation négative entre le volume de l'hippocampe et la sévérité des symptômes, suggérant ainsi que les personnes avec TSPT qui ont un volume plus petit de l'hippocampe présentent des symptômes plus importants (Apfel et al., 2011; Gilbertson et al., 2002; Gurvits et al., 1996; Quidé et al., 2018; Villarreal et al., 2002). Une étude, réalisée chez des sujets 3 mois après l'exposition à un évènement traumatique (accident de voiture), suggère que le volume de l'hippocampe serait corrélé négativement avec les symptômes d'intrusions et d'hypervigilance (Xie et al., 2018). Toutefois, une étude récente, réalisée chez des vétérans présentant des symptômes liés au TSPT, suggère qu'une altération de l'hippocampe serait plutôt liée aux symptômes d'évitement et non à ceux d'intrusions ou d'hypervigilance (Grupe et al., 2018).

L'hippocampe, de par ses capacités de neurogénèse et de réarrangements dendritiques et synaptiques, présenterait encore une grande plasticité structurale à l'âge adulte (Gould, 2007; Ortiz & Conrad, 2018; Sousa et al., 2000). Ainsi, Apfel et al. (2011) suggèrent qu'une diminution des symptômes pourrait être associée à une « récupération » des volumes hippocampiques. Les auteurs ont montré que des personnes ne souffrant plus de TSPT présentaient un volume hippocampique similaire à des vétérans n'ayant jamais développé la pathologie mais également un volume plus important par rapport à des vétérans souffrant encore de TSPT. Les auteurs suggèrent ainsi que l'altération de l'hippocampe décrite chez les personnes avec TSPT pourrait être réversible. Toutefois, il est important de souligner que cette étude n'est pas longitudinale et qu'elle ne montre donc pas qu'une augmentation du volume hippocampique dans le temps est corrélée à une amélioration des symptômes. Ainsi ce résultat pourrait également suggérer qu'un volume initial plus petit pourrait favoriser le

développement de formes persistantes de la pathologie et donc avoir un effet délétère sur la rémission des symptômes.

Quelques études longitudinales ont été réalisées afin d'étudier l'évolution du volume hippocampique chez des personnes souffrant d'un TSPT. Tout d'abord, Bonne et al. (2001), chez des adultes avec TSPT (n=10), ne montrent pas d'altération de l'hippocampe 1 mois et 6 mois après le traumatisme. De plus, ils ne rapportent pas de réduction du volume entre les deux acquisitions. Ces auteurs suggèrent ainsi que le développement d'un TSPT ne serait pas forcément associé à une atteinte de l'hippocampe et supposent que cette anomalie pourrait n'être visible que chez des individus souffrant de formes persistantes et sévères de la maladie. En ce sens, une étude longitudinale, réalisée par Van Rooij et al. (2015), montre que des vétérans ne souffrant plus de TSPT après traitement (thérapie axée sur le trauma) ne présentaient pas de différences volumétriques (de l'hippocampe) ni avant, ni après le traitement par rapport à un groupe contrôle. Les auteurs démontrent également que les vétérans souffrant toujours de TSPT après traitement avaient un volume de l'hippocampe plus petit (comparativement aux personnes remises et aux individus exposés sans TSPT) avant et après le traitement (sans évolution du volume entre les deux acquisitions). Ces auteurs suggèrent ainsi, en accord avec Bonne et al. (2001), que le développement d'un TSPT n'est pas toujours associé à une atteinte de l'hippocampe mais qu'un volume plus petit de l'hippocampe pourrait être un facteur de vulnérabilité favorisant la persistance de la pathologie.

Ces conclusions ne sont toutefois pas partagées par une étude récente mesurant le volume de l'hippocampe, chez des femmes ayant vécu des violences sexuelles, 3 semaines et 6 mois après le traumatisme (Quidé et al., 2018). Ces auteurs montrent que les femmes, ayant reçu un diagnostic de TSPT 6 mois après le traumatisme, présentent un volume plus petit de

l'hippocampe 3 semaines après le traumatisme (comparativement à des personnes non-exposées). Toutefois cette étude ne rapporte pas de différences volumétriques lors de la deuxième acquisition (6 mois après le trauma) chez les personnes TSPT par rapport aux contrôles (exposées sans TSPT et non-exposées). Les auteurs suggèrent ainsi qu'un plus petit volume hippocampique pourrait être un facteur de risque pour le développement d'un TSPT chez des femmes ayant vécu des violences sexuelles.

En résumé, la littérature suggère que le développement d'un TSPT n'est pas toujours associé à une atteinte de l'hippocampe mais qu'un volume plus petit de cette structure (avant et/ou après le trauma) pourrait favoriser le développement de la pathologie (Gilbertson et al., 2002; Quidé et al., 2018) ainsi que la persistance des symptômes (Bonne et al., 2001; Van Rooij et al., 2015). Toutefois, il est important de préciser que ces études ont mesuré le volume de l'hippocampe dans son entier et ne considèrent pas les différentes sous-régions de cette structure (possédant différentes vulnérabilités, fonctions et capacités de plasticité) (Andersen et al., 2007; Carr et al., 2010; Duvernoy, 2005; Sousa et al., 2000). Mesurer l'hippocampe entier pourrait donc ne pas être assez précis pour détecter les altérations ainsi que les changements des volumes de la région hippocampique en fonction de l'évolution des symptômes.

❖ Altérations au niveau des sous-champs hippocampiques

Les sous-champs hippocampiques, ayant des caractéristiques histologiques différentes, ne sont pas sensibles de la même façon à la pathologie ou aux facteurs de l'environnement tel que le stress (voir partie Plasticité de l'hippocampe) (de Flores et al., 2015; Huang et al., 2013; La Joie et al., 2013; McEwen et al., 2016; Small et al., 2011). Il a ainsi été proposé que

le TSPT ne serait pas associé à une atrophie globale de l'hippocampe mais que cette pathologie pourrait être liée à l'atteinte spécifique de certains sous-champs (Wang et al., 2010).

D'un point de vue théorique, Besnard & Sahay (2016) ont proposé qu'une altération du circuit CA3/GD pourrait entraîner un défaut de discrimination de la menace, altérer la spécificité de la trace mnésique associée à l'évènement traumatique et ainsi favoriser la sur-généralisation de comportements de peur non congruents avec le contexte. Liberzon & Abelson (2016) ont également suggéré qu'une altération de régions impliquées dans la séparation de patterns (tel que le gyrus denté) pourrait entraîner une réactivation récurrente du souvenir de l'évènement traumatique, et mener à une sur-généralisation des réponses associées à la peur.

La première recherche étudiant les altérations structurales des sous-champs hippocampiques dans le TSPT, *in vivo* chez l'humain, a été réalisée par Wang et al. (2010). En segmentant manuellement les sous-champs hippocampiques sur des images IRM haute résolution, ils ont montré que le volume de la région CA3/GD était plus petit chez des vétérans avec TSPT par rapport à des vétérans sans pathologie. Ils ont alors suggéré que le TSPT n'était pas lié à une altération globale de l'hippocampe mais spécifiquement à une altération de la région CA3/GD. En utilisant le même protocole de segmentation mais sur une plus grande cohorte de sujets, Mueller et al. (2015) n'ont cependant pas retrouvé de différence volumétrique au niveau des sous-champs hippocampiques chez des vétérans avec TSPT par rapport à des vétérans sans pathologie. Néanmoins, il est important de souligner que segmenter manuellement les sous-champs hippocampiques sur des images de haute résolution est laborieux et chronophage. Ces deux études n'ont donc pas segmenté les sous-champs dans

tout l'hippocampe mais seulement dans la partie antérieure du corps de l'hippocampe (*i.e.*, 3 coupes).

De nos jours, il est possible de segmenter les sous-champs hippocampiques sur des images haute résolution (généralement 0,4 mm x 0,4 mm x 2 mm) en utilisant des méthodes automatiques fiables telles que *ASHS* (Yushkevich, Pluta, et al., 2015) ou encore *Freesurfer 6.0*. (Iglesias et al., 2015). Certaines études ont récemment tenté d'estimer les volumes des sous-champs hippocampiques dans une population adulte TSPT en utilisant la méthode *Freesurfer* sur des images de plus basse résolution (1 mm x 1 mm x 1 mm) (Ahmed-Leitao et al., 2019; Chen et al., 2018; Hayes et al., 2017; Salminen et al., 2019). Ces études suggèrent que le TSPT pourrait être associé à une altération du gyrus denté (Hayes et al., 2017), de CA1 (Chen et al., 2018) ou qu'il n'existerait pas d'atteinte des sous-régions de l'hippocampe dans le TSPT (Ahmed-Leitao et al., 2019; Salminen et al., 2019). Plus précisément, le consortium ENIGMA ne rapporte pas de différence volumétrique au niveau des sous-champs hippocampiques chez des personnes TSPT sans comorbidité mais suggère qu'il existerait une atteinte de la région CA1 chez les personnes souffrant à la fois d'un TSPT et de dépression récurrente (Salminen et al., 2019). Néanmoins, les principaux repères anatomiques nécessaires pour la segmentation ne sont pas visibles à cette résolution (1 mm³), ce qui rend la segmentation peu fiable et l'interprétation des résultats difficile. Compte tenu de ces limitations méthodologiques, nous ne pouvons conclure que le TSPT chez l'adulte est lié à une altération spécifique de certains sous-champs hippocampiques. De futures recherches, utilisant des images IRM haute résolution et une segmentation complète de l'hippocampe, sont donc nécessaires pour étudier les altérations des sous-champs hippocampiques (et leur évolution) dans le TSPT ainsi que leur contribution dans le développement des symptômes.

❖ Influence des comorbidités sur la structure hippocampique

D'autres troubles psychiatriques peuvent se manifester en parallèle d'un TSPT, tels que par exemple un trouble d'usage de substance ou encore une dépression majeure. Ces deux pathologies seraient associées à une atteinte de l'hippocampe et pourraient contribuer aux différences de volumes hippocampiques décrites dans le TSPT (Hedges & Woon, 2010; Salminen et al., 2019). En effet, le trouble d'usage de l'alcool pourrait avoir un effet neurotoxique sur la région CA2-3 (Kühn et al., 2014), le subiculum (Lee et al., 2016) et le gyrus denté (Dhanabalan et al., 2018).

Le développement d'une dépression a également été associé à une atteinte de l'hippocampe. Une étude post-mortem a ainsi démontré que les personnes ayant souffert de dépression avaient un volume du gyrus denté plus petit et moins de cellules granulaires dans cette région (Boldrini et al., 2013). Ainsi, certains auteurs supposent que le développement d'une dépression récurrente pourrait être lié à une réduction du processus de neurogénèse (Miller & Hen, 2015; Thomas & Peterson, 2003). Une altération du volume du gyrus denté a également été retrouvée dans le cadre d'étude en neuroimagerie *in vivo* chez des personnes souffrant de dépression par rapport des personnes sans pathologie (Huang et al., 2013). Par ailleurs, une étude récente, mesurant les volumes des sous-champs hippocampiques chez des personnes souffrant d'un TSPT, suggère qu'une altération de CA1 dans cette population peut être expliquée par la présence d'une dépression comorbide (Salminen et al., 2019).

4.2. Chez l'enfant et l'adolescent

La majorité des études réalisées chez l'enfant et l'adolescent avec TSPT ne rapporte pas de différence de volume au niveau de l'hippocampe entier par rapport à des participants non

exposés (De Bellis, Hall, Boring, Frustaci, & Moritz, 2001; De Bellis, Hooper, Woolley, & Shenk, 2010; De Bellis et al., 2002; Morey, Haswell, Hooper, & De Bellis, 2016 ; méta-analyse : Woon & Hedges, 2008 mais voir Keding & Herringa, 2015 & Mutluer et al., 2017). Ces résultats sont surprenants compte tenu du fait que des personnes souffrant d'un TSPT suite à un traumatisme vécu dans l'enfance ou l'adolescence aurait un volume hippocampique plus petit à l'âge adulte (Woon & Hedges, 2008). Woon & Hedges (2008) ont alors supposé que les modifications hippocampiques associées au TSPT chez ces personnes adultes pourraient refléter un processus neurotoxique influençant la maturation de l'hippocampe durant l'enfance et l'adolescence, expliquant ainsi que ces différences volumétriques ne seraient détectables qu'à l'âge adulte. Keding & Herringa (2015) ne contredisent pas cette hypothèse d'altération de la maturation hippocampique dans le TSPT. Néanmoins, ces auteurs suggèrent que cette absence de différences volumétriques chez l'enfant et l'adolescent avec TSPT pourrait, en partie, être due à des problèmes méthodologiques. En effet, ces études ont été réalisées sur des images IRM de basse résolution ($\geq 1\text{mm}^3$), ou utilisaient des techniques de prétraitements et de segmentation non adaptées (ni validées) pour une population pédiatrique (voir Schoemaker et al. (2016) pour une surestimation du volume hippocampique chez l'enfant avec *Freesurfer*). En accord avec cette hypothèse, Mutluer et al. (2017) ont démontré qu'il existait bien un volume hippocampique plus petit chez des adolescents avec TSPT par rapport à des adolescents non exposés, en segmentant manuellement l'hippocampe. Par ailleurs, il n'existe, à notre connaissance, aucune recherche étudiant les altérations au niveau des sous-champs hippocampiques chez l'enfant et l'adolescent avec TSPT. De futures recherches sont donc nécessaires pour étudier les différences structurales hippocampiques chez l'enfant et l'adolescent avec TSPT ainsi que la contribution de ces altérations dans l'expression des symptômes, en utilisant des méthodes de segmentation adaptées.

5. Objectifs des travaux de thèse

Le développement et la persistance d'un TSPT pourraient être liés à une anomalie de la région hippocampique (Admon et al., 2013; Gilbertson et al., 2002; Pitman et al., 2012). Dans le cadre de travaux en neuroimagerie, l'hippocampe est généralement étudié comme étant une seule entité. Or, cette région est composée de différentes sous-régions, possédant chacune des caractéristiques histologiques distinctes et étant impliquées dans différents processus mnésiques (Carr et al., 2010; Duvernoy, 2005; Rolls, 2016; Yassa & Stark, 2011). Ainsi préciser les atteintes au niveau des sous-champs-hippocampiques dans le TSPT pourrait apporter de nouveaux éléments permettant une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à la symptomatologie.

Cette thèse a ainsi pour objectifs principaux de (1) caractériser les différences structurales au niveau des sous-régions de l'hippocampe et (2) d'étudier la relation entre ces différences volumétriques et les différents symptômes du TSPT. Cette thèse s'organisera en deux parties. Tout d'abord, nous étudierons les atteintes des régions hippocampiques dans un échantillon d'adolescents avec TSPT (exposition majoritaire : abus sexuels). Puis, dans une deuxième partie, nous préciserons ces altérations dans une population adulte ayant vécu les attentats terroristes du 13 novembre 2015.

Partie 1 (Etude 1) :

Les études réalisées chez l'adolescent avec TSPT ne rapportent pas toujours d'altération au niveau de l'hippocampe (Keding & Herringa, 2015; Morey et al., 2016; Mutluer et al., 2017; Fu L. Woon & Hedges, 2008). Toutefois, nombre de ces études présentent des limites

méthodologiques (résolution d'images IRM $\geq 1 \text{ mm}^3$, et méthodes de segmentation automatiques non adaptées pour la population étudiée) qui pourraient affecter la détection de ces altérations (Keding & Herringa, 2015). De plus, ces études ne se sont intéressées qu'au volume entier de l'hippocampe et n'ont pas pris en compte ses différentes sous-régions. Ce premier travail de thèse a ainsi pour objectif de préciser les atteintes hippocampiques chez l'adolescent avec TSPT en segmentant manuellement les différentes sous-régions de l'hippocampe sur des images IRM haute résolution.

Partie 2 (Etudes 2 & 3) :

La majorité des études réalisées chez l'adulte avec TSPT rapportent un volume plus petit de l'hippocampe par rapport à des personnes exposées sans TSPT et des personnes non exposées (Logue et al., 2018; O'Doherty et al., 2015). Plusieurs études ont tenté de préciser les altérations au niveau des sous-champs hippocampiques dans le TSPT adulte. Toutefois, la majorité de ces études ont été réalisées sur des images IRM de résolution standard, ne permettant pas de distinguer les différents repères anatomiques nécessaires pour segmenter les sous-champs hippocampiques (Ahmed-Leitao et al., 2019; Chen et al., 2018; Hayes et al., 2017; Salminen et al., 2019).

Plusieurs travaux rapportent que le volume de l'hippocampe entier serait corrélé négativement avec la sévérité totale des symptômes (Apfel et al., 2011; Gilbertson et al., 2002; Gurvits et al., 1996). Néanmoins, la relation entre les volumes de l'hippocampe et l'expression des différents symptômes (intrusions, évitement, altération de la cognition et de l'humeur, hyperactivité neurovégétative) reste encore peu documentée. La deuxième étude de cette thèse (réalisée sur des images IRM haute résolution) a ainsi pour objectif de préciser les atteintes au niveau des sous-champs-hippocampiques dans le TSPT adulte et d'évaluer le lien

entre ces altérations et les différents symptômes. De plus, nous explorerons les liens entre l'intégrité des sous-régions hippocampiques et la mise en place des capacités de contrôle (*i.e.*, capacité à réguler le rappel involontaire d'un souvenir), pouvant être considérées comme facteur protecteur/de résilience, chez les personnes exposées avec et sans TSPT.

Par ailleurs, l'hippocampe, de par ses capacités de neurogénèse et de réarrangements synaptiques et dendritiques, est une région hautement plastique. Ainsi, Apfel et al (2011) ont proposé que la diminution de symptômes pourrait être associée à une augmentation (ou « récupération ») des volumes hippocampiques. Ainsi, le troisième travail de cette thèse s'inscrit dans une étude longitudinale ayant pour objectif de déterminer si l'évolution des symptômes (sur une période de 2 ans) est associée à un changement de volume au niveau des sous-champs hippocampiques.

PARTIES EXPÉRIMENTALES

Partie1 :

Anomalies de la région
hippocampique chez l'adolescent
avec TSPT

1. Etude 1: Hippocampal subfields alterations in adolescents with PTSD

1.1. Objectifs

Le développement d'un trouble de stress post-traumatique (TSPT) pourrait être lié à une atteinte de l'hippocampe (Admon et al., 2013; Gilbertson et al., 2002; Pitman et al., 2012). Or, la majorité des études de neuroimagerie ne démontrent pas d'altération au niveau de l'hippocampe entier chez les adolescents souffrant de TSPT (Woon & Hedges, 2008). Cette absence de différence volumétrique décrite dans la littérature pourrait être expliquée en partie par plusieurs limites méthodologiques (Keding & Herringa, 2015). Cette étude a ainsi pour objectif de décrire les altérations au niveau des sous-champs hippocampiques, grâce à l'acquisition d'images IRM haute résolution, et d'évaluer les liens entre ces altérations et l'expression des symptômes liés au TSPT chez l'adolescent.

1.2. Matériels et Méthodes

Afin de préciser les différences structurales hippocampiques associées au TSPT, nous avons acquis des images IRM haute résolution (0,375 mm* 0,375 mm* 2 mm) centrées sur l'hippocampe chez des adolescents (13-17 ans) souffrant de TSPT (n=15) et des adolescents contrôles sans pathologie (n=24). Ces données ont été acquises dans le cadre du protocole SEME (acronyme pour « Stress Et Mémoire Emotionnelle ») visant à étudier les différences cérébrales structurales et fonctionnelles associées au TSPT chez l'adolescent (ayant pour la majorité vécu des abus sexuels) (voir Viard et al. (2019) pour une étude sur la connectivité

fonctionnelle au repos et Dégeilh et al. (2017) pour une étude des réseaux fonctionnels associés au traitement des informations liées au self).

L'acquisition d'images IRM haute résolution permet non seulement de pouvoir segmenter l'hippocampe avec plus de précision mais aussi d'estimer les volumes des différents sous-champs hippocampiques. Les méthodes actuelles de segmentation automatique des sous-champs hippocampiques ont été en premier lieu développées pour étudier des populations âgées ayant des troubles neurodégénératifs, et ne sont donc pas adaptées pour une population adolescente souffrant de TSPT. Nous avons donc préféré privilégier une méthode de segmentation manuelle. J'ai, pour cela, été formée à segmenter manuellement les sous-champs hippocampiques (en suivant le protocole de La Joie et al. (2010)) par deux experts, Dr Robin de Flores et Dr Claire André, pendant plusieurs mois. J'ai ainsi été entraînée à segmenter l'hippocampe en quatre régions : CA1, le subiculum et une région combinant CA2, CA3 et le gyrus denté (« CA2-3/DG ») (voir figure 10) et la queue de l'hippocampe (« Tail »). A la fin de cette formation, cette capacité à segmenter manuellement les sous-champs hippocampique a été validée en calculant des indices de reproductibilité inter-traceurs permettant de comparer mes segmentations effectuées sur un échantillon indépendant de 20 sujets sains avec celles du Dr Claire André : coefficients de corrélations intra-classe ($ICC(2;1)$) = 0,94, 0,91 et 0,91 pour CA1, Subiculum et CA2-3/DG respectivement).

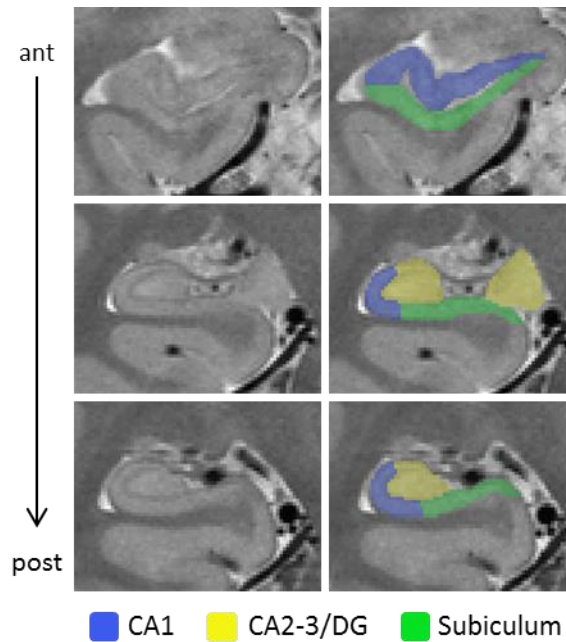


Figure 10 : Exemple de segmentation des sous-champs hippocampiques d'après le protocole de la Joie et al. (2010)

Toutes les images hippocampiques, acquises durant le protocole SEME, ont alors été segmentées manuellement, par la même personne, en suivant le protocole de La Joie et al. (2010). De plus, les symptômes liés au TSPT (reviviscence, évitement et hypervigilance) ont été mesurée au moyen de la version française de l'échelle *Impact of Event Scale Revised* (IES-R) (Brunet et al., 2003) et les symptômes de dépression par l'échelle *Child Depression Inventory* (CDI) (Dugas & Bouvard, 1996).

1.3. Synthèse des résultats

Les adolescents avec TSPT présentent un volume de l'hippocampe entier plus petit par rapport aux adolescents contrôles sans pathologie. Ce premier résultat renforce l'hypothèse de Kerringa & Heding (2015) selon laquelle l'absence de différence volumétrique dans la littérature chez l'enfant et l'adolescent avec TSPT pourrait s'expliquer par l'utilisation

d'images de basse résolution et de méthodes de segmentation non adaptées. Par ailleurs, lorsque l'hippocampe est divisé en sous-régions, nous ne retrouvons une différence volumétrique qu'au niveau de la région CA2-3/DG. Ce résultat suggère que le TSPT chez l'adolescent pourrait ne pas être associé à une atrophie globale de l'hippocampe mais à une altération de la région CA2-3/DG. Nous avons également pu rapporter une corrélation négative entre le volume de cette région et les symptômes de reviviscences dans le groupe TSPT. Ces résultats sont en accord avec plusieurs modèles théoriques (Besnard & Sahay, 2016; Liberzon & Abelson, 2016) qui proposent qu'un dysfonctionnement du circuit CA3/DG, impliqué dans la fonction de séparation de patterns, pourrait favoriser l'apparition des symptômes de reviviscence.

1.4. Conclusion

L'utilisation d'images IRM haute résolution, et d'une méthode de segmentation adaptée, a permis de mettre en évidence un volume plus petit de la région CA2-3/DG chez des adolescents avec TSPT par rapport à des sujets contrôles non exposés. L'altération de cette région serait liée à l'apparition des symptômes de reviviscence.

1.5. Valorisation

Cette étude a été présentée sous forme de communication affichée au congrès international *European Academy of Pediatric Sciences* (EAPS) se déroulant en octobre 2018, à Paris. Ce travail a également été publié dans la revue internationale *Human Brain Mapping* en 2019.




Received: 31 July 2018 | Revised: 9 October 2018 | Accepted: 15 October 2018

DOI: 10.1002/hbm.24443

WILEY

RESEARCH ARTICLE

Hippocampal subfields alterations in adolescents with post-traumatic stress disorder

Charlotte Postel¹  | Armelle Viard¹  | Claire André¹ | Fabian Guénolé^{1,2} | Robin de Flores^{1,6} | Jean-Marc Baleyte³ | Priscille Gerardin⁴ | Francis Eustache¹ | Jacques Dayan^{1,5} | Bérengère Guillery-Girard¹ 

¹Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

²Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, CHU de Caen, Caen, France

³Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, CHI de Créteil, Créteil, France

⁴Fédération hospitalo-universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, CHU de Rouen, Rouen, France

⁵Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, CHGR Rennes-I, Rennes, France

⁶Inserm, Inserm UMR-S U1237, Université de Caen-Normandie, GIP Cyceron, Boulevard H. Becquerel, Caen, France

Correspondence

Bérengère Guillery-Girard, UMR_S 1077 INSERM-EPHE-UNICAEN, Pôle des Formations et de Recherche en Santé (PFRS), 2, rue des Rochambelles, F-14032 Caen Cedex CS 14032, France.

Email: berengere.guillery@unicaen.fr

Funding information

Mutuelle Générale de l'Education Nationale; University Hospital of Caen

Abstract

Reexperiencing symptoms in adolescent Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) are characterized by the apparition of vivid intrusive images of the traumatic event. The emergence of these intrusions is thought to be related to a deficiency in context processing and could then be related to hippocampal alterations. The hippocampus is a complex structure which can be divided into several subfields, namely, the Cornu Ammonis (CA1, CA2, and CA3), the subiculum, and the dentate gyrus (DG). As each subfield presents different histological characteristics and functions, it appears more relevant to consider hippocampal subfields, instead of only assessing the whole hippocampus, to understand the neurobiology of PTSD. Hence, this study presents the first investigation of structural alterations within hippocampal subfields and their links to reexperiencing symptoms in adolescent PTSD. Hippocampal subfields were manually delineated on high-resolution MRI images in 15 adolescents (13–18 years old) with PTSD and 24 age-matched healthy controls. The volume of the region CA2-3/DG region was significantly smaller in the PTSD group compared to controls in both hemispheres. No other significant difference was found for other subfields. Moreover, the volume of the left CA2-3/DG was negatively correlated with the intrusion score (as measured by the Impact of Events Scale-Revised) in the PTSD group. To conclude, an alteration in the hippocampal subregion CA2-3/DG, known to resolve interferences between new and similar stored memories, could participate in the apparition of intrusive trauma memories in adolescents with PTSD.

KEYWORDS

adolescents, hippocampal subfields, MRI, post-traumatic stress disorder

1 | INTRODUCTION

Individuals who lived a traumatic experience are at risk of developing a post-traumatic stress disorder (PTSD). This psychiatric disorder is associated with reexperiencing symptoms, which are characterized by the intrusions of vivid and involuntary memories of the traumatic event. PTSD symptoms also encompass avoidance of trauma-reminders, excessive physiological arousal, and negative alteration in cognition and mood (American Psychiatric Association, 2013). Deficient context processing could be at the core of PTSD pathophysiology (Liberzon & Abelson, 2016). Processing contextual information is crucial to disambiguate cues

associated with safety and threat and, consequently, adapt our behavior to the environment (Liberzon & Abelson, 2016; Maren, Phan, & Liberzon, 2013). Hence, deficient context processing could participate in the emergence of recurrent intrusive memories and the overgeneralization of fear responses in safe environments (Liberzon & Abelson, 2016). These intrusions could be related to an alteration of the hippocampal structure, known to be involved in contextual memory (Maren et al., 2013). Indeed, several neuroimaging studies reported smaller hippocampal volumes in adults suffering from PTSD compared to people who lived a traumatic experience without PTSD and compared to healthy controls (Logue et al., 2018; Pitman et al., 2012).

The hippocampus is a complex structure which can be divided into several subfields, namely, the Cornu Ammonis (CA1, CA2, and CA3), the subiculum, and the dentate gyrus (Duvernoy, 2005). These hippocampal subfields have distinct histological characteristics and present, thereby, differential vulnerability to pathological conditions such as Alzheimer's disease, schizophrenia, and major depression (Cao et al., 2017; de Flores et al., 2015; Ho et al., 2017; Tannous et al., 2018) and to other factors like stress (Gould, 2007). Furthermore, hippocampal subfields are involved in different memory processes. It has been shown that CA1 is involved in pattern completion (ability to recall a memory based on a partial cue; Carr, Rissman, & Wagner, 2010). The dentate gyrus (DG) plays a role in pattern separation (ability to diminish the similarity between two resembling memories) and CA3 is thought to be involved in both processes. Hence, investigating hippocampal subregions, instead of the hippocampus as a single entity, appears more appropriate for the understanding of the neurobiology of PTSD and the mechanisms underlying the reexperiencing symptoms.

Alterations within hippocampal subregions can be examined in volumetric studies using high-resolution Magnetic Resonance Imaging (MRI). Wang et al. (2010) manually segmented a part of the hippocampal body and found that only the CA3/DG volume was significantly smaller in veterans with PTSD compared to veterans without PTSD. Although they did not investigate subfield volumes of the entire hippocampus, they suggested that PTSD was not related to a global atrophy of the hippocampus but to alterations of these specific subfields (Wang et al., 2010). These results are in line with theoretical models which propose that reexperiencing symptoms could be related to a pattern separation dysfunction resulting from a reduced neurogenesis in the dentate gyrus (Besnard & Sahay, 2016; Liberzon & Abelson, 2016). To our knowledge, there is no existing investigation of hippocampal subfield alterations in adolescent PTSD. This could result from the consistent finding that the hippocampus is not impaired in children and adolescents with PTSD. Unlike work in adults, most pediatric neuroimaging studies do not report any significant difference in hippocampal volume in children and adolescents with PTSD compared to controls (Morey, Haswell, Hooper, & De Bellis, 2016; Woon & Hedges, 2008) (but see (Mutluer et al., 2017)). Nonetheless, these studies may have failed to detect any alteration because of the use of low-resolution structural MRI images or processing techniques not adapted to pediatric populations (Keding & Herringa, 2015). For instance, the automatic segmentation method Freesurfer is known to over-estimate hippocampal volumes in children (Schoemaker et al., 2016). In addition, even if there are no global changes detected on the hippocampus, it does not mean that there are no local effects on hippocampal subfields. For example, one study (Gogtay et al., 2006) showed that the volume of the whole hippocampus in 4 years old was similar to young adults, but recent volumetric studies revealed differential ongoing maturation of the hippocampal subfields during childhood and adolescence (Daugherty, Flinn, & Ofen, 2017; Lee, Ekstrom, & Ghetti, 2014). Hence, even if there is no alteration of the volume of the whole hippocampus, PTSD symptomatology in adolescents may be associated with alterations of specific hippocampal subfields.

This present study aims to examine the volume of the hippocampus as a whole and hippocampal subfields in adolescent PTSD. The hippocampus and its subfields were manually segmented on high-resolution

3 T MRI images and, then, their volumes were extracted. We predicted smaller volumes of the CA3 and DG subfields in adolescents with PTSD compared to controls. We also hypothesized that these alterations would be related to reexperiencing symptoms.

2 | METHODS AND MATERIALS

2.1 | Participants

Fifteen adolescents with PTSD, aged 13–18 years (13 females), were recruited through the departments of child and adolescent psychiatry of three French University Hospitals (Caen, Rennes, Rouen). PTSD adolescents received no psychotropic medication during the previous week and were free from other mental disorders including major depression. Twenty-five typically developing adolescents (12 females) with no history of trauma were recruited by prospecting in several junior high schools of the region (Normandy, France). One subject was excluded due to severe motion artifacts on the MRI data.

Hence, 15 PTSD patients and 24 controls were included in the analyses (see Table 1). Some participants for this study took part in a larger project investigating self-reference processing (Dégeilh et al., 2017). All were right-handed and French native speakers. None of them reported any prior or neurological or learning disabilities, head trauma, and MRI contra-indications. The study was approved by the local Ethics Committee (CPP Nord Ouest III). All adolescents and their parents signed informed consent after a comprehensive description of the study.

2.2 | Assessment

A board-certified child and adolescent psychiatrist interviewed and screened all participants. Psychiatric diagnoses were assessed using the Structured Clinical Interview-Clinician Version (SCID-CV) (First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 1996; Lobbetael, Leurgans, & Arntz, 2011). PTSD severity was additionally examined with the French version of the Impact of Event Scale Revised (IES-R) (Brunet, St-Hilaire, Jehel, & King, 2003; Weiss & Marmar, 1997). This scale assessed intrusions, hyperarousal, and avoidance symptoms. Major depression was categorically screened using the SCID-CV (First et al., 1996; Lobbetael et al., 2011) and dimensionally measured with the French version of the Children Depression Inventory (CDI; Dugas & Bouvard, 1996; Kovacs, 1981).

2.3 | Neuroimaging data acquisition

All participants were scanned with a 3 T Philips MRI scanner at the Cycleron Center (Caen, France). T1-weighted anatomical volumes were acquired using a three-dimensional fast-field echo sequence (3D-T1-FFE sagittal; Repetition Time (RT) = 20 ms; Echo Time (ET) = 4.6 ms; flip angle = 10°; 180 slices; slice thickness = 1 mm; field of view = 256 × 256 mm², in-plane resolution = 1 × 1 mm²; acquisition time = 9 min 41 s). To segment the hippocampal subfields, a high-resolution proton density-weighted sequence was acquired perpendicularly to the long axis of the hippocampus (Repetition Time [RT] = 3,500 ms; Echo Time [ET] = 19 ms; flip angle = 90°; 13 slices; slice thickness = 2 mm; interslice

TABLE 1 Demographic and psychopathological measures, depicting means and standard deviations (SD), for adolescents with PTSD and healthy controls

	PTSD Mean ± SD	Controls Mean ± SD	t	p value
Number (F/M)	15 (13/2)	24 (12/12)	-	-
Age (months)	187.20 ± 18.46	196.92 ± 21.08	1.46	.151
IQ (WISC-IV) ^a	97.43 ± 19.48	109.04 ± 17.24	1.91	.064
Index trauma (n)	Sexual abuse (11) Witness of suicide (2) Car accident (1) Loss of loved one (1)	-	-	-
PTSD duration (months)	25.27 ± 24.58	-	-	-
Age of onset (years)	13.33 ± 1.72	-	-	-
IES-R				
Intrusion	20.40 ± 8.58	8.16 ± 7.29	4.76	<.001
Hyperarousal	13.60 ± 5.37	3.21 ± 4.83	6.26	<.001
Avoidance	18.07 ± 7.10	8.63 ± 6.99	4.07	<.001
CDI	19.73 ± 9.58	9.17 ± 4.85	4.57	<.001

^a Missing data of one patient.

gap = 2 mm; in-plane resolution = 0.375 × 0.375 mm²; acquisition time = 7 min 38 s).

2.4 | Manual segmentation of hippocampal subfields

Hippocampal subfields were manually demarcated following the procedure developed in our laboratory (Figure 1) (de Flores et al., 2015; La Joie et al., 2010). From the most anterior part of the hippocampus to the apparition of colliculi, the hippocampus was segmented into three areas: (1) Subiculum; (2) CA1; and (3) a region combining CA2, CA3, and the DG ("CA2-3/DG"). Because it is particularly difficult to differentiate the subfields in the tail of the hippocampus, the most posterior part of the hippocampus (posterior to the colliculi) was segmented into one single region called "tail." The volume of the whole hippocampus corresponded to the sum of the four segmented subregions (subiculum, CA1, CA2-3/DG, tail). Manual delineations were all performed by the same rater (CP), blind to any information concerning the participants. Then, a second rater (CA), also blind to the identity of the participants, visually checked and validated all the delineations. Before segmenting the data, CP was trained during several months by two expert raters (RDF and CA). The formation was validated by a high interrater reliability between CP and CA on an independent sample of 20 healthy subjects (Intraclass Correlation Coefficients: ICC (2;1) = 0.94, 0.91, and 0.91 for CA1, Subiculum, and CA2-3/DG, respectively).

2.5 | Statistical analyses

Statistical analyses were performed using Statistica 13 (Statsoft, Tulsa, OK). First, raw volumes were normalized to the total intracranial volume (TIV) in order to correct for head-size differences (de Flores et al., 2015; La Joie et al., 2010). TIV values were extracted from the T1-weighted images with the Computational Anatomy Toolbox (CAT12). To evaluate group differences, we performed general linear models (GLMs) with the TIV-adjusted volumes as dependent variables,

diagnosis as independent variable, and sex as nuisance covariate. As several studies reported age-related differences in hippocampal subfields volumes across lifespan, we also considered controlling our analyses for age (Daugherty, Bender, Raz, & Ofen, 2016) despite this variable not differing significantly between our groups. To choose the best statistical model, with or without age as a covariate, we conducted F-tests and AICc (Akaike Information Criterion corrected for

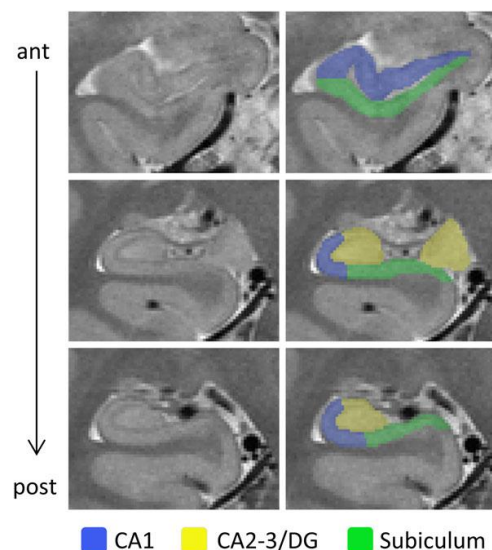


FIGURE 1 Example of segmentation of the hippocampus into the following subfields: CA1 (blue), CA2-3/DG (yellow), and subiculum (green). These hippocampal subregions were delineated on 9 slices on average. However, for the purpose and ease of illustration, segmentation is displayed on three representative slices along the anterior (ant) – posterior (post) axis of the hippocampus. For a complete slice-by-slice example of subfields segmentation, see (La Joie et al., 2010) [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

TABLE 2 TIV-adjusted hippocampal volumes in adolescents with PTSD and healthy controls

	TIV-adjusted volumes (mm ³)		Group			Sex		Age	
	PTSD	Controls	F	<i>p</i>	<i>p</i> _{FDR}	F	<i>p</i>	F	<i>p</i>
Hippocampus									
L	3,011 ± 413	3,511 ± 379	10.14	.003	0.008	1.301	.262	-	-
R	3,001 ± 373	3,573 ± 342	16.99	.0002	0.002	1.696	.201	-	-
CA1									
L	878 ± 152	966 ± 112	0.533	.470	0.470	4.257	.047	6.45	.016
R	877 ± 114	1,001 ± 153	1.835	.184	0.294	4.711	.037	4.17	.049
CA2-3/DG									
L	857 ± 162	1,083 ± 153	10.43	.003	0.008	1.105	.300	4.69	.037
R	890 ± 180	1,068 ± 162	7.341	.010	0.020	0.371	.546	-	-
Subiculum									
L	773 ± 164	841 ± 111	0.805	.376	0.429	2.271	.141	-	-
R	830 ± 156	899 ± 112	1.105	.300	0.400	1.561	.219	-	-
Tail									
L	503 ± 77	621 ± 250	-	-	-	-	-	-	-
R	404 ± 133	605 ± 228	-	-	-	-	-	-	-

Abbreviations: L = left; R = right

small sample) prior to the statistical evaluation (Burnham, Anderson, & Huyvaert, 2011; R Core Team, 2018).

Levene tests were performed to check the homogeneity of variance: *p* values were superior to .05 for all volumes except for the tail region. However, this tail region has been disregarded a priori within this study as the anatomy of the hippocampal tail is complex and subfields cannot be distinguished in this area. Still, we reported the measurements for the tail region for the sake of completeness of our data.

Then, when the hippocampal subfields volumes were significantly different between groups, we conducted partial correlations between the TIV-adjusted volumes and the three scores (intrusion, hyperarousal, and avoidance) of the IES-R scale assessing for symptom severity. We also performed partial correlations with PTSD duration and age of onset. To adjust for multiple comparisons, we applied a FDR correction (False Discovery Rate, (Benjamini & Hochberg, 1995)), using the function “p.adjust()” of the package “stats” in R (R Core Team, 2018).

3 | RESULTS

3.1 | Participant characteristics

Participant characteristics are displayed in Table 1. There were no significant differences between groups for age and IQ. PTSD patients showed significantly higher levels of symptom severity on the three scores of the IES-R scale (intrusion: $t = 4.76$, $p < .001$; hyperarousal: $t = 6.26$, $p < .001$; and avoidance: $t = 4.07$, $p < .001$) compared to controls. They also had a higher score on the depression scale (CDI score: $t = 4.57$, $p < .001$) compared to controls.

3.2 | Hippocampal alterations in PTSD

TIV-adjusted volumes (mean ± SD) of the hippocampal subfields and GLMs results are summarized in Table 2. Concerning the whole hippocampus, the volumes of left and right hippocampi were significantly

smaller in the PTSD group compared to controls. Concerning hippocampal subfields, no significant differences were found between the groups for the subiculum and CA1 volumes. However, the CA2-3/DG volumes were smaller in the PTSD group compared to controls on both (left and right) sides (Figure 2).

3.3 | Hippocampal alterations in PTSD controlling for depression symptoms

Although screening excluded patients with major depression, the PTSD group presented a higher score on the depression scale (CDI) compared to controls. As depression could be related to structural changes in hippocampal subfields (Huang et al., 2013), we added the depression score (CDI) as nuisance covariate in our analyses. The significant results remained unchanged: we found smaller hippocampal and CA2-3/DG volumes in the PTSD group (See Table 3).

3.4 | Correlations with symptom severity

The relation between CA2-3/DG volumes and symptom severity were explored using partial correlations (controlling for sex, age, and depression). The left CA2-3/DG was negatively correlated with the intrusion score ($r = -0.74$, $p = .006$, $p_{FDR} = 0.036$; Figure 2), but was not correlated with the hyperarousal score ($r = -0.50$, $p = .099$, $p_{FDR} = 0.297$), nor with the avoidance score ($r = -0.19$, $p = .55$, $p_{FDR} = 0.66$). The right CA2-3/DG was not correlated with any of the three IES-R scores (intrusion score: $r = -0.36$, $p = .26$, $p_{FDR} = 0.52$; hyperarousal score: $r = -0.14$, $p = .66$, $p_{FDR} = 0.66$; avoidance score: $r = 0.24$, $p = .46$, $p_{FDR} = 0.66$).

3.5 | Correlations with PTSD duration and age of onset

Partial correlations (controlling for sex, age, and depression) were also conducted between PTSD duration, age of onset and CA2-3/DG volumes. However, none of these correlations were significant ($p > .05$).

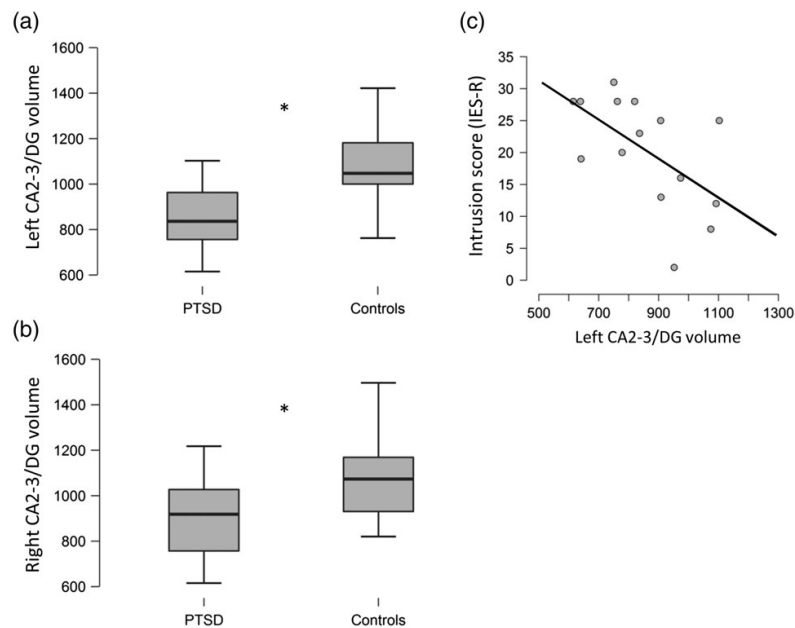


FIGURE 2 (a, b) Significant differences ($*p_{FDR} < 0.05$) in TIV-adjusted CA2-3/DG volumes (mm^3) between the PTSD group and the healthy controls; (c) Negative correlation between the TIV-adjusted left CA2-3/DG volume (mm^3) and the intrusion score (IES-R) in the PTSD group

3.6 | Supplementary analyses

The significant results remained unchanged if we only considered the female subjects ($n_{PTSD} = 13$, $n_{Controls} = 12$). The hippocampal volumes were significantly smaller in adolescents with PTSD compared to controls (left hippocampus: $F = 11.70$, $p = .003$; right hippocampus: $F = 18.25$, $p = .003$). The CA2-3/DG regions were significantly smaller in the PTSD group compared to controls (left CA2-3/DG: $F = 9.18$, $p = .006$; right CA2-3/DG: $F = 13.68$, $p = .001$). And the left CA2-3/DG volume was negatively correlated with the intrusion score ($r = -0.74$, $p = .008$).

4 | DISCUSSION

This study presents the first investigation of alterations within hippocampal subfields and their links to reexperiencing symptoms in adolescent PTSD. Using high resolution MRI and manual segmentation, we show that the hippocampal volumes are smaller in adolescents with PTSD compared to controls and that these alterations are specific to the CA2-3/DG region. Noteworthy, these differences between groups are still significant after controlling for depression symptoms. In addition, we report a negative correlation between the intrusions score and the left CA2-3/DG volume in the PTSD group. Our results suggest that an alteration in the hippocampal subregion CA2-3/DG could participate in the emergence of reexperiencing symptoms in adolescents with PTSD.

Hippocampal volumes were smaller in adolescents with PTSD compared to controls. PTSD has been previously associated with hippocampal alterations in adults. Indeed, the ENIGMA consortium reported smaller hippocampal volumes on a large cohort (1,868 subjects) in

civilians and veterans with PTSD compared to controls and, a negative correlation between hippocampal volumes and PTSD severity (Logue et al., 2018). In contrast, most of pediatric studies failed to report any hippocampal alterations in children and adolescents with PTSD compared to healthy subjects (Morey et al., 2016; Woon & Hedges, 2008) (but see (Mutluer et al., 2017)). Woon and Hedges (2008) hypothesized that the trauma and the development of PTSD could have a subsequent effect on hippocampal maturation and thus, the atrophy could only be detectable in adults. However, these studies could have failed to detect any alteration because of the use of low resolution structural MRI images or segmentation techniques that may not have been adapted to pediatric populations. Indeed, using high-resolution MRI images and manual segmentation, we found smaller hippocampal volumes in adolescents with PTSD, in accordance with Mutluer et al. (2017) who also manually segmented the whole hippocampus in adolescents with PTSD.

Furthermore, our results showed that hippocampal alterations in PTSD adolescents are specific to the CA2-3/DG region. These findings are in line with Wang et al. (2010) who found smaller CA3/DG volumes in veterans with PTSD compared to veterans without PTSD. Hippocampal subfields have distinctive histological characteristics. Interestingly, neurogenesis in the dentate gyrus is thought to be present during the entire life span (Boldrini et al., 2018; Eriksson et al., 1998; Spalding et al., 2013), but this process can be negatively affected in diverse pathological conditions. Hippocampal differences described in PTSD populations could then be related to the development of comorbidities, such as major depression (see (Huang et al., 2013)). In our study, although screening excluded patients with major depression, they presented a higher score on the depression scale (CDI) compared to controls. Depression was thus added as a nuisance covariate in all our analyses. Even controlling for depression, we found

TABLE 3 Hippocampal alterations in adolescent PTSD controlling for depression symptoms

	Group			Sex		Depression		Age	
	F	p	p _{FDR}	F	p	F	p	F	p
Hippocampus									
L	8.853	.0053	0.016	1.346	.254	0.420	.521	-	-
R	16.518	.0003	0.002	1.847	.183	1.306	.261	-	-
CA1									
L	2.251	.1427	0.169	4.812	.035	2.609	.116	7.155	.011
R	3.948	.0550	0.088	5.245	.028	2.336	.136	4.648	.038
CA2-3/DG									
L	7.902	.0081	0.017	1.099	.302	0.057	.812	4.607	.039
R	7.684	.0084	0.017	0.425	.519	0.905	.348	-	-
Subiculum									
L	1.364	.2507	0.251	2.347	.135	0.585	.449	-	-
R	2.185	.1483	0.169	1.691	.202	1.163	.288	-	-

Abbreviations: L = left; R = right

smaller volumes of the CA2-3/DG region in the PTSD group. This result suggests that hippocampal alterations are related to PTSD and are not exclusively associated with other comorbidities, like depression.

Mechanisms underlying hippocampal alterations in PTSD still remain elusive: the smaller hippocampal volumes reported in patients could result from trauma exposure or be a preexisting condition and, thus, be a vulnerability factor for the development of PTSD (Gilbertson et al., 2002; Pitman et al., 2012). First, hippocampal alterations could be caused by the massive amount of stress generated during the traumatic event. Indeed, the hippocampus comprises many glucocorticoid receptors and pathological stress is known to reduce dendritic branching in the Cornu Ammonis and to negatively affect neurogenesis (Gould, 2007; Schoenfeld, McCausland, Morris, Padmanaban, & Cameron, 2017). Nonetheless, CA3/DG modifications are thought to be reversible after a certain time without stress exposure (Gould, 2007; Heine, Maslam, Zareno, Joëls, & Lucassen, 2004). Hence, the small volumes of CA2-3/DG reported in the PTSD group could reflect a deficient process of recovery from trauma exposure.

However, one study, realized in identical twins discordant for trauma exposure, suggests that PTSD patients could already have smaller hippocampi before the trauma (Gilbertson et al., 2002). They found that the veterans with PTSD and their unexposed co-twins had similar hippocampal volumes and these two groups had smaller hippocampal volumes compared to the veterans without PTSD and the unexposed non-PTSD co-twins. Hence, having small hippocampal volumes, and especially small CA2-3/DG volumes, could be considered as a risk factor to develop PTSD. According to Kempermann's hypothesis (Kempermann, 2008), the newborn hippocampal neurons (in the dentate gyrus) constitute a "neurogenic reserve" and could be considered as an adaptive advantage to face novelty and complex situations. This neural reserve is also thought to have a compensatory potential to maintain the hippocampal function in pathological conditions. Hence, the initial neurogenesis capacity in the dentate gyrus (before the trauma) could influence the way a person will face the traumatic event and overcome the potential consequences. In line with this hypothesis, Hill, Sahay, and Hen (2015) showed that mice with initial

increased neurogenesis developed less anxiety-related behaviors compared to controls during a chronic stress paradigm. Further work is required to understand to which extent an enhanced neurogenesis capacity in the dentate gyrus (before the trauma) could be protective, help to overcome the alterations caused by the stress of the traumatic event and, thus, prevent the development of PTSD.

It is widely acknowledged that the hippocampus and its different subfields play a crucial role in memory processes (Horner & Doeller, 2017; Rolls, 2016). The dentate gyrus is thought to underlie pattern separation (Berron et al., 2016) and thus, reduces interferences between new information and similar stored memories (Besnard & Sahay, 2016; Kheirbek, Klemenhagen, Sahay, & Hen, 2012). This function is crucial to encode precise episodic memories and to further discriminate similar contextual representations. This mechanism permits to generate adaptive behaviors to our environment by allowing, for instance, the discrimination of contextual information previously associated with safety or danger. In animal studies, a reduced production of neurons in the dentate gyrus has been associated with pattern separation impairment (Clelland et al., 2009; Tronel et al., 2012). Hence, the smaller dentate gyrus volumes reported in the PTSD group could reflect reduced pattern separation capacities compared to controls. Although we did not assess pattern separation abilities in this study, this hypothesis is consistent with several studies reporting impoverished autobiographical memories in adults with PTSD (Lapidow & Brown, 2015). Indeed, this difficulty to recall specific and detailed episodes of their past (reported as overgeneralized memory) could be partly caused by a low capacity to reduce the overlap between the memory traces of two similar experiences.

In addition to their implication in memory deficits, the CA2-3/DG alterations could be at the core of some psychopathological symptoms. Our study provides, for the first time in humans, evidence of a relation between specific hippocampal subfields alterations and intrusions in PTSD. Our results showed a negative correlation between the volume of the left CA2-3/DG region and the intrusion score in the PTSD group. As discussed previously, a reduced dentate gyrus volume could reflect low pattern separation capacities in the PTSD group. According to the theoretical model proposed by Besnard and Sahay

(2016), if the interferences between a new experience and the memory of the traumatic event are not resolved, nonrelated trauma cues could be recruited and associated with the memory trace of the traumatic event. This incorporation of nonrelated trauma cues could then lead to higher probabilities to reactivate the trauma memory in safe environments, and promote overgeneralization of fear (Besnard & Sahay, 2016). Therefore, an alteration in the hippocampal subregion CA2-3/DG, known to be involved in pattern separation, could participate in the apparition of reexperiencing symptoms in adolescents with PTSD.

4.1 | Methodological considerations and future directions

This study presents some methodological limitations. First, we included a small sample because (1) it is very difficult to recruit teenagers with post-traumatic stress disorder without any other comorbidity and (2) manual segmentation is a laborious and very time consuming methodology. Even though the results of this study corroborate adult literature (Wang et al., 2010) and resonate with several theoretical models (Besnard & Sahay, 2016; Liberzon & Abelson, 2016), further studies with larger sample are needed to confirm these results. Second, because of the cross-sectional design, we were not able to investigate the effects of trauma exposure and the development of PTSD on hippocampal maturation. The brain, and more precisely the hippocampus, undergoes several structural changes during adolescence. This plasticity is thought to be an adaptive response which allows adolescents to learn how to face new experiences without the care of their parents and, thus to be prepared for adulthood (Curlik, DiFeo, & Shors, 2014). However, despite this plasticity, some studies consider that the adolescent brain is more vulnerable to the effects of stress exposure than adults (Holder & Blaustein, 2014; Romeo, 2017). In addition, a stress perceived during adolescence could negatively affect hippocampal maturation and cause negative long-term effects which could last into adulthood (Holder & Blaustein, 2014; Hueston, Cryan, & Nolan, 2017). Therefore, further studies are required to: (1) understand if the vulnerability to the effects of stress exposure on the brain during adolescence can be a risk factor to develop PTSD; and (2) investigate the effects of the development of PTSD on the maturation of hippocampal subfields. Third, we had a majority of adolescent females in the PTSD group. This can be explained by the fact that the prevalence of developing PTSD is higher in females than males (McLaughlin et al., 2013). As a consequence, we were unable to assess if there was an effect of sex on hippocampal subfield alterations in adolescent PTSD. Nonetheless, studies in adults reported no significant hippocampal differences between females and males suffering from PTSD and thus, suggest that the hippocampal alterations are independent of sex (Woon & Hedges, 2011). In addition, we conducted analyses on females only and we did not observe any difference with previous analyses performed on the whole group.

5 | CONCLUSIONS

Adolescent PTSD was associated with hippocampal alterations. Using high-resolution images and manual segmentation, we found smaller

volumes of the whole hippocampus (in both hemispheres) in the PTSD group. This first result highlights the importance of using segmentation methods adapted to an adolescent population to characterize brain differences in PTSD. Moreover, the hippocampal alterations were specific to CA2-3/DG and, the volume of this region was negatively correlated with intrusion symptoms. Hence, our study provides, for the first time in humans, evidence of a relation between specific hippocampal subfields alterations and reexperiencing symptoms in PTSD. These findings resonate with recent theoretical models (Besnard & Sahay, 2016; Liberzon & Abelson, 2016) which propose that a reduced pattern separation (function subtended by CA3 and the dentate gyrus) could be at the core of the intrusions symptoms.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was supported by the University Hospital of Caen, the Caen school district, and the Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (insurance company). We would like to thank C. Lebouleux, M.H. Noël, and M.C. Onfroy for their help in data acquisition, F. Dégeilh, S. Egret and F. Mézenge for assistance in testing participants, and S. Segobin for statistical advice and proofreading of the article. We are also thankful to the adolescents and institutions that took part in our research.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

ORCID

Charlotte Postel  <http://orcid.org/0000-0002-8672-1348>

Armelle Viard  <http://orcid.org/0000-0003-1563-3866>

Bérengrère Guillery-Girard  <http://orcid.org/0000-0002-2316-4716>

REFERENCES

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing.
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B: Methodological*, 57, 289–300.
- Berron, D., Schütze, H., Maass, A., Cardenas-Blanco, A., Kuijff, H. J., Kumaran, D., & Düzel, E. (2016). Strong evidence for pattern separation in human dentate gyrus. *The Journal of Neuroscience*, 36, 7569–7579.
- Besnard, A., & Sahay, A. (2016). Adult hippocampal neurogenesis, fear generalization, and stress. *Neuropsychopharmacology*, 41, 24–44.
- Boldrini, M., Fulmore, C. A., Tartt, A. N., Simeon, L. R., Pavlova, I., Poposka, V., ... Mann, J. J. (2018). Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging. *Cell Stem Cell*, 22, 589–599.e5.
- Brunet, A., St-Hilaire, A., Jehel, L., & King, S. (2003). Validation of a French version of the impact of event scale-revised. *Canadian Journal of Psychiatry*, 48, 56–61.
- Burnham, K. P., Anderson, D. R., & Huyvaert, K. P. (2011). AIC model selection and multimodel inference in behavioral ecology: Some background, observations, and comparisons. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 65, 23–35.
- Cao, B., Passos, I. C., Mwangi, B., Amaral-Silva, H., Tannous, J., Wu, M.-J., ... Soares, J. C. (2017). Hippocampal subfield volumes in mood disorders. *Molecular Psychiatry*, 22, 1352–1358.
- Carr, V. A., Rissman, J., & Wagner, A. D. (2010). Imaging the human medial temporal lobe with high-resolution fMRI. *Neuron*, 65, 298–308.

- Clelland, C., Choi, M., Romberg, C., Clemenson, G., Fragniere, A., Tyers, P., ... Bussey, T. (2009). A functional role for adult hippocampal neurogenesis in spatial pattern separation. *Science*, *325*, 210–213.
- Curlik, D. M., DiFeo, G., & Shors, T. J. (2014). Preparing for adulthood: Thousands upon thousands of new cells are born in the hippocampus during puberty, and most survive with effortful learning. *Frontiers in Neuroscience*, *8*, 70.
- Daugherty, A. M., Bender, A. R., Raz, N., & Ofen, N. (2016). Age differences in hippocampal subfield volumes from childhood to late adulthood. *Hippocampus*, *26*, 220–228.
- Daugherty, A. M., Flinn, R., & Ofen, N. (2017). Hippocampal CA3-dentate gyrus volume uniquely linked to improvement in associative memory from childhood to adulthood. *NeuroImage*, *153*, 75–85.
- de Flores, R., la Joie, R., Landeau, B., Perrotin, A., Mézenge, F., de la Sayette, V., ... Chételat, G. (2015). Effects of age and Alzheimer's disease on hippocampal subfields. *Human Brain Mapping*, *36*, 463–474.
- Dégeilh, F., Viard, A., Guérolé, F., Gaubert, M., Egler, P.-J., Egret, S., ... Guillery-Girard, B. (2017). Functional brain alterations during self-reference processing in adolescents with sexual abuse-related post-traumatic stress disorder: A preliminary report. *Neurocase*, *23*, 52–59.
- Dugas, M., & Bouvard, M. (1996). French version of the children depression inventory. In J. Guelfi (Ed.), *L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie* (pp. 543–548). Boulogne: Pierre Fabre.
- Duvernoy, H. (2005). *The human hippocampus: Functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI*. Berlin: Springer-Verlag.
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A.-M., Nordborg, C., Peterson, D. A., & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, *4*, 1313–1317.
- First, M., Spitzer, R., Gibbon, M., & Williams, J. (1996). *Structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders, clinician version (SCID-CV)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Press, Inc.
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature Neuroscience*, *5*, 1242–1247.
- Gogtay, N., Nugent, T. F., Herman, D. H., Ordóñez, A., Greenstein, D., Hayashi, K. M., ... Thompson, P. M. (2006). Dynamic mapping of normal human hippocampal development. *Hippocampus*, *16*, 664–672.
- Gould, E. (2007). Structural plasticity. In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss, & J. O'Keefe (Eds.), *The hippocampus book* (pp. 321–341). New York: Oxford University Press.
- Heine, V. M., Masham, S., Zareno, J., Joëls, M., & Lucassen, P. J. (2004). Suppressed proliferation and apoptotic changes in the rat dentate gyrus after acute and chronic stress are reversible. *The European Journal of Neuroscience*, *19*, 131–144.
- Hill, A. S., Sahay, A., & Hen, R. (2015). Increasing adult hippocampal neurogenesis is sufficient to reduce anxiety and depression-like behaviors. *Neuropsychopharmacology*, *40*, 2368–2378.
- Ho, N. F., Iglesias, J. E., Sum, M. Y., Kuswanto, C. N., Sitoh, Y. Y., De Souza, J., ... Holt, D. J. (2017). Progression from selective to general involvement of hippocampal subfields in schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, *22*, 142–152.
- Holder, M. K., & Blaustein, J. D. (2014). Puberty and adolescence as a time of vulnerability to stressors that Alter neurobehavioral processes. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *35*, 89–110.
- Horner, A. J., & Doeller, C. F. (2017). Plasticity of hippocampal memories in humans. *Current Opinion in Neurobiology*, *43*, 102–109.
- Huang, Y., Coupland, N. J., Lebel, R. M., Carter, R., Seres, P., Wilman, A. H., & Malykhin, N. V. (2013). Structural changes in hippocampal subfields in major depressive disorder: A high-field magnetic resonance imaging study. *Biol psychiatry*, *74*, 62–68.
- Hueston, C. M., Cryan, J. F., & Nolan, Y. M. (2017). Stress and adolescent hippocampal neurogenesis: Diet and exercise as cognitive modulators. *Translational Psychiatry*, *7*, e1081.
- Keding, T. J., & Herring, R. J. (2015). Abnormal structure of fear circuitry in pediatric post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, *40*, 537–545.
- Kempermann, G. (2008). The neurogenic reserve hypothesis: What is adult hippocampal neurogenesis good for? *Trends in Neurosciences*, *31*, 163–169.
- Kheirbek, M. A., Klemenhagen, K. C., Sahay, A., & Hen, R. (2012). Neurogenesis and generalization: A new approach to stratify and treat anxiety disorders. *Nature Neuroscience*, *15*, 1613–1620.
- Kovacs, M. (1981). Rating scales to assess depression in school-aged children. *Acta Paedopsychiatrica*, *46*, 305–315.
- La Joie, R., Fouquet, M., Mézenge, F., Landeau, B., Villain, N., Mevel, K., ... Chételat, G. (2010). Differential effect of age on hippocampal subfields assessed using a new high-resolution 3T MR sequence. *NeuroImage*, *53*, 506–514.
- Lapidow, E., & Brown, A. (2015). Autobiographical memories and PTSD. In C. Martin, V. Preedy, & V. Patel (Eds.), *Comprehensive guide to post-traumatic stress disorders* (pp. 1–13). Basel: Springer.
- Lee, J. K., Ekstrom, A. D., & Ghetti, S. (2014). Volume of hippocampal subfields and episodic memory in childhood and adolescence. *NeuroImage*, *94*, 162–171.
- Liberzon, I., & Abelson, J. L. (2016). Context processing and the neurobiology of post-traumatic stress disorder. *Neuron*, *92*, 14–30.
- Lobbestael, J., Leurgans, M., & Arntz, A. (2011). Inter-rater reliability of the structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders (SCID I) and Axis II disorders (SCID II). *Clinical Psychology & Psychotherapy*, *18*, 75–79.
- Logue, M. W., van Rooij, S. J. H., Dennis, E. L., Davis, S. L., Hayes, J. P., Stevens, J. S., ... Morey, R. A. (2018). Smaller hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: A multisite ENIGMA-PGC study: Subcortical Volumetry results from posttraumatic stress disorder consortia. *Biological Psychiatry*, *83*, 244–253.
- Maren, S., Phan, K. L., & Liberzon, I. (2013). The contextual brain: Implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nature Reviews. Neuroscience*, *14*, 417–428.
- McLaughlin, K. A., Koenen, K. C., Hill, E. D., Petukhova, M., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., & Kessler, R. C. (2013). Trauma exposure and posttraumatic stress disorder in a National Sample of adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *52*, 815–830.e14.
- Morey, R. A., Haswell, C. C., Hooper, S. R., & De Bellis, M. D. (2016). Amygdala, hippocampus, and ventral medial prefrontal cortex volumes differ in maltreated youth with and without chronic posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*, *41*, 791–801.
- Mutluer, T., Şar, V., Kose-Demiray, Ç., Arslan, H., Tamer, S., Inal, S., & Kaçar, A. Ş. (2017). Lateralization of neurobiological response in adolescents with post-traumatic stress disorder related to severe childhood sexual abuse: The tri-modal reaction (T-MR) model of protection. *Journal of Trauma & Dissociation*, *19*, 108–125.
- Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., ... Liberzon, I. (2012). Biological studies of posttraumatic stress disorder. *Nature Reviews. Neuroscience*, *13*, 769–787.
- R Core Team. (2018). *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. <https://www.R-project.org/>
- Rolls, E. T. (2016). Pattern separation, completion, and categorisation in the hippocampus and neocortex. *Neurobiol learn mem*, *129*, 4–28.
- Romeo, R. D. (2017). The impact of stress on the structure of the adolescent brain: Implications for adolescent mental health. *Brain res*, *1654*, 185–191.
- Schoemaker, D., Buss, C., Head, K., Sandman, C. A., Davis, E. P., Chakravarty, M. M., ... Pruessner, J. C. (2016). Hippocampus and amygdala volumes from magnetic resonance images in children: Assessing accuracy of FreeSurfer and FSL against manual segmentation. *NeuroImage*, *129*, 1–14.
- Schoenfeld, T. J., McCausland, H. C., Morris, H. D., Padmanaban, V., & Cameron, H. A. (2017). Stress and loss of adult neurogenesis differentially reduce hippocampal volume. *Biol psychiatry*, *82*, 914–923.
- Spalding, K. L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H. B., ... Frisén, J. (2013). Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*, *153*, 1219–1227.
- Tannous, J., Amaral-Silva, H., Cao, B., Wu, M.-J., Zunta-Soares, G. B., Kazimi, I., ... Soares, J. C. (2018). Hippocampal subfield volumes in children and adolescents with mood disorders. *Journal of Psychiatric Research*, *101*, 57–62.

- Tronel, S., Belhoue, L., Grosjean, N., Revest, J.-M., Piazza, P.-V., Koehl, M., & Abrous, D. N. (2012). Adult-born neurons are necessary for extended contextual discrimination. *Hippocampus*, 22, 292–298.
- Wang, Z., Neylan, T. C., Mueller, S. G., Lenoci, M., Truran, D., Marmar, C. R., ... Schuff, N. (2010). Magnetic resonance imaging of hippocampal subfields in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 67, 296–303.
- Weiss, D., & Marmar, C. (1997). The impact of event scale-revised. In J. Wilson & T. Keane (Eds.), *Assessing psychological trauma and PTSD: A practitioner's handbook* (pp. 399–411). New York City: Guilford Press.
- Woon, F., & Hedges, D. W. (2011). Gender does not moderate hippocampal volume deficits in adults with posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Hippocampus*, 21, 243–252.
- Woon, F. L., & Hedges, D. W. (2008). Hippocampal and amygdala volumes in children and adults with childhood maltreatment-related posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Hippocampus*, 18, 729–736.

How to cite this article: Postel C, Viard A, André C, et al. Hippocampal subfields alterations in adolescents with post-traumatic stress disorder. *Hum Brain Mapp*. 2018;1–9. <https://doi.org/10.1002/hbm.24443>

Partie 2 :

Anomalies de la région hippocampique chez l'adulte avec TSPT

Cette partie a pour objectifs principaux de (1) préciser les atteintes au niveau des sous-champs hippocampiques chez l'adulte souffrant de TSPT ainsi que le lien entre ces altérations et l'expression des symptômes et (2) suivre l'évolution de ces atteintes (2 ans après la première évaluation). Des examens IRM comprenant une séquence centrée sur les hippocampes ainsi que des évaluations psychopathologiques ont été réalisés chez des personnes ayant vécu les attentats du 13 Novembre 2015 (avec ou sans TSPT) et des individus non exposés à ces attentats. Tous ces examens ont été réalisés dans le cadre du protocole REMEMBER, étude ancillaire du Programme 13-Novembre et centrée sur des mécanismes de suppression et de contrôle de la mémoire.

1. Contexte

1.1. Programme 13-Novembre

A la suite des attentats du 13 novembre 2015 à Paris, un programme de recherche transdisciplinaire et longitudinal (12 ans ; sur 4 temps) de grande envergure a été mis en place afin de comprendre les conséquences de cet événement sur les constructions des mémoires individuelles et collectives. Ce programme, nommé « 13-Novembre », promeut ainsi des recherches dans différentes disciplines telles que les neurosciences, la sociologie, la santé publique ou encore le droit (voir figure 11) (Eustache & Peschanski, 2017; Rocha et al., 2016).

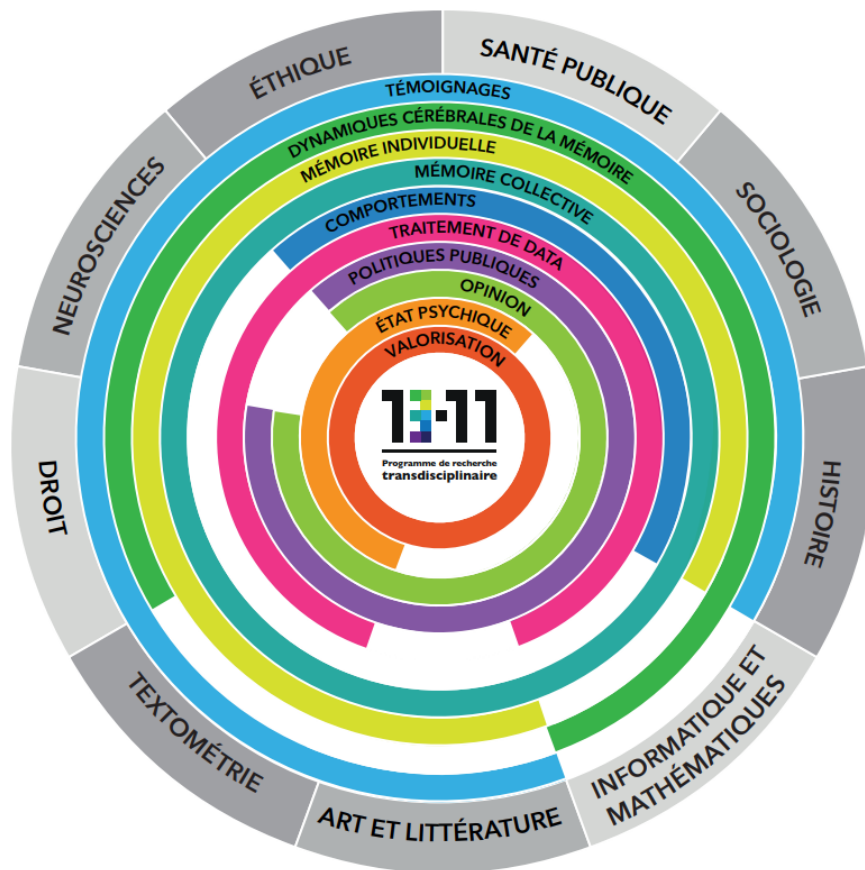


Figure 11 : Inter-disciplinarité du Programme 13-Novembre. Image tirée du site <http://www.memoire13novembre.fr/le-programme>

Ce programme vise à comprendre les mécanismes d'inscription du souvenir traumatique et la construction d'une mémoire individuelle saine, en intégrant une compréhension des dynamiques neurobiologiques, psychologiques et collectives. L'investigation principale de ce programme, nommée « étude 1000 », vise à recueillir les témoignages filmés de presque 1000 personnes ayant différents degrés d'exposition aux attentats de novembre 2015 (voir figure 12), d'abord en 2016 puis à plusieurs reprises ultérieurement (voir Figure 13). Cette étude s'accompagne également de questionnaires

quantitatifs visant à comprendre l'évolution à long-terme de la mémoire émotionnelle et événementielle associée aux attaques.

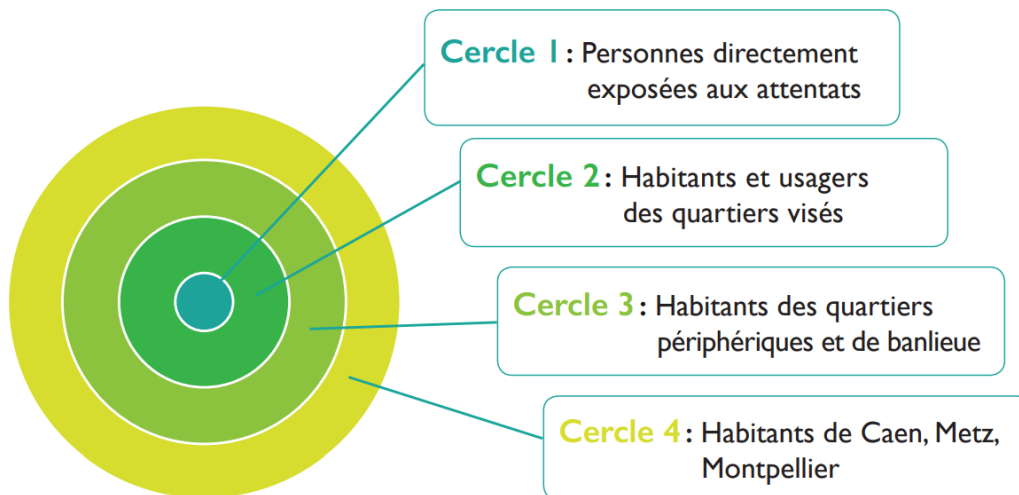


Figure 12: Degrés d'exposition aux attentats du 13 novembre 2015. Image tirée du site <http://www.memoire13novembre.fr/>

Dans le cadre de ce programme, une étude biomédicale (appelé protocole REMEMBER) est menée à Caen afin de mieux comprendre les différences cérébrales structurales et fonctionnelles associées au TSPT grâce à l'acquisition de données de neuroimagerie. Ce protocole, dans lequel s'inscrit ma thèse, sera décrit plus en détails dans la partie ci-dessous « Protocole REMEMBER ».

Cinq autres projets sont également associés à ce programme. Santé Publique France a mis en place une « Étude Épidémiologique de Santé Publique Post-Attentat » (ESPA 13-Novembre). Le Crédoc (Centre de recherche pour l'étude et l'observation des conditions de

vie) réalise une enquête sur l'évolution de la mémorisation des attentats du 13 novembre 2015 au sein de la société française. Enfin, nous pouvons également mentionner des études menées sur (1) les médias, (2) le monde scolaire face aux attentats 2015 et (3) les productions (fiction et non-fiction) réalisées sur les attentats de 2015.

1.2. Protocole REMEMBER

L'étude REMEMBER (acronyme pour « REsilience and Modification of brain control network following novEMBER 13 ») est une étude longitudinale (voir figure 13) permettant d'étudier les modifications cérébrales structurales et fonctionnelles, associées au réseau de contrôle de la mémoire, suite à l'exposition à un événement traumatique et à l'expression d'un TSPT.

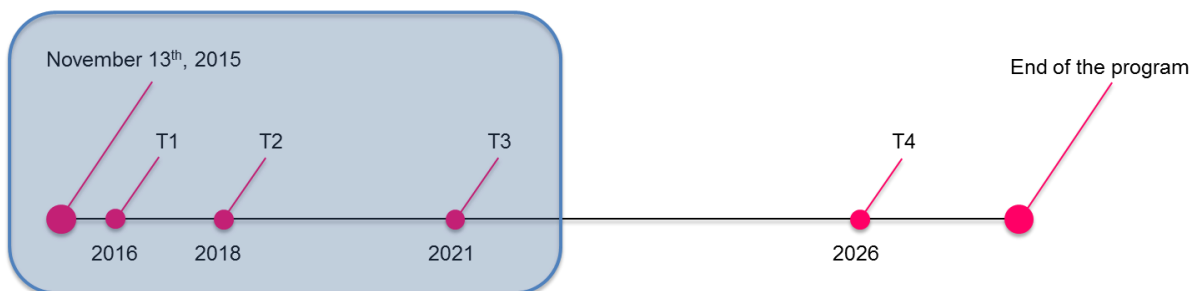


Figure 13: Design longitudinal du protocole REMEMBER (encadré bleu) par rapport à la durée du Programme 13-Novembre.

120 personnes directement exposées aux attentats de novembre 2013 (Cercle 1 ; avec et sans TSPT) et 80 personnes non exposées (Cercle 4 ; originaires de Caen) ont été recrutées

pour participer au protocole REMEMBER. La majorité des participants est issue de la cohorte de l'Étude 1000 (voir figure 14).

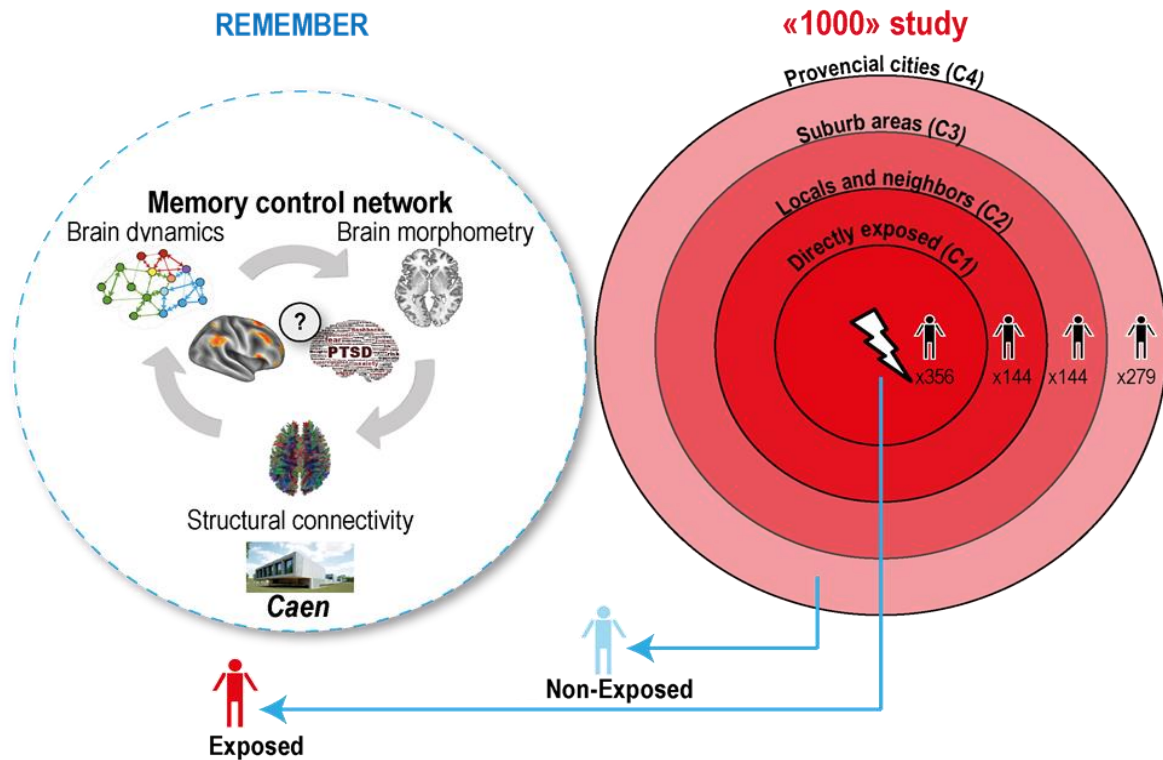


Figure 14: Recrutement des participants du protocole REMEMBER via l'étude 1000 (cercles 1 et 4). Image réalisée par P. Gagnepain.

Pour étudier les mécanismes cérébraux mis en jeu lors des intrusions, élément central dans la symptomatologie du TSPT, le protocole REMEMBER utilise le paradigme Think/No Think (voir figure 15). Ce paradigme modélise des situations dans lesquelles le participant rencontre un indice déclenchant la survenue intempestive d'une intrusion mnésique, qu'il cherche à chasser de sa conscience. Ce programme vise notamment à mieux comprendre le rôle du réseau de contrôle inhibiteur dans la suppression des intrusions dans le TSPT, en

modélisant leur expression et leur contrôle par le biais du paradigme Think/No Think au cours de sessions en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf). D'autres séquences d'IRM cérébrales sont également collectées permettant ainsi d'avoir une vision intégrée et multimodales des mécanismes neurobiologiques en jeu : intensité de la substance blanche et grise (IRM structurale), intégrité des faisceaux de matière blanche et connectivité structurale (IRM de tenseur de diffusion), connectivité fonctionnelle au repos (IRMf), et volumétrie des sous-champs de l'hippocampe (IRM haute résolution). De plus, des échelles psychopathologiques et neuropsychologiques viennent compléter le profil psychologique du participant. Ainsi, le programme REMEMBER vise à comprendre le lien entre les mécanismes cérébraux permettant le contrôle et la suppression des souvenirs, et la résilience au trauma chez trois types de population : exposée avec TSPT, exposée sans TSPT et non-exposée.

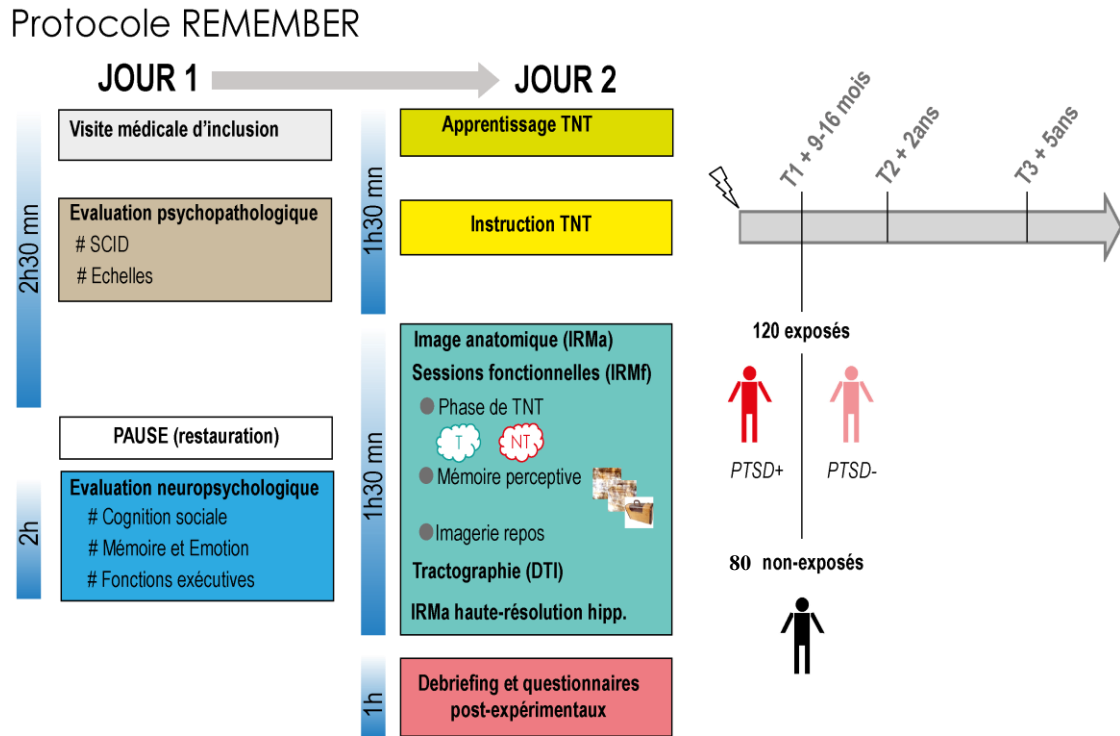


Figure 15 : Déroulement du protocole REMEMBER sur deux jours

La suite de cette thèse se focalisera sur l'analyse des données IRM hippocampiques haute résolution et aura pour objectif principal de préciser les atteintes structurales au niveau des sous-champs hippocampiques chez l'adulte avec TSPT (étude 2) ainsi que l'évolution de ces altérations 2 ans après (étude 3). Les données d'IRM fonctionnelle associées au réseau de contrôle de la mémoire (notamment la modélisation de la connectivité préfrontal-hippocampe durant le contrôle des intrusions) seront également partiellement utilisées, dans la deuxième étude. L'objectif sera de comprendre les liens entre l'intégrité des sous-champs hippocampiques et la mobilisation du réseau de contrôle chez les personnes exposées avec TSPT, exposées sans TSPT et non-exposées.

2. Etude 2: Hippocampal subfields alterations in terrorist attacks survivors with PTSD

2.1. Objectifs

Le développement et la persistance des symptômes liés au TSPT pourraient être favorisés par une altération de la région hippocampique. Cette région est en réalité composée de différentes sous-régions (Corne d'Ammon : CA1, CA2 et CA3 ; gyrus denté et subiculum) possédant chacune des caractéristiques histologiques et des fonctions différentes (Carr et al., 2010; Duvernoy, 2005). Quelques études (n=6) ont ainsi tenté de préciser les atteintes hippocampiques au niveau de ces sous-régions dans le TSPT afin de mieux comprendre les corrélats cérébraux de cette pathologie (Ahmed-Leitao et al., 2019; Chen et al., 2018; Hayes et al., 2017; Mueller et al., 2015; Salminen et al., 2019; Wang et al., 2010). Malheureusement, ces études présentent plusieurs limites méthodologiques rendant l'interprétation de leurs résultats difficile (segmentations des sous-champs sur moins d'un tiers de l'hippocampe ou segmentation automatique réalisée sur des images de résolution non adaptée à ce type d'analyse).

Cette recherche a ainsi pour objectifs principaux (1) de préciser les atteintes structurales au niveau des sous-régions de l'hippocampe chez l'adulte avec TSPT et (2) d'analyser la relation entre ces altérations et la sévérité des symptômes liés au TSPT. De plus, nous étudierons les liens entre l'intégrité des volumes hippocampiques et la mise en place des capacités de contrôle (i.e., capacité à réguler des souvenirs intrusifs), considérées comme facteur protecteur/de résilience face au TSPT. A noter que cette deuxième étude de la thèse

porte uniquement sur les données acquises lors du premier temps du protocole REMEMBER (entre juin 2016 et juin 2017).

2.2. Matériels et Méthodes

❖ Segmentation des sous-champs hippocampiques

a. Acquisition des données

Afin de segmenter les différentes sous-régions de l'hippocampe, nous avons acquis des images IRM haute résolution (0.391mm*0.391*mm*2mm). Ces séquences étant sensibles au mouvement (Yushkevich, Pluta, et al., 2015), nous avons dû exclure de cette étude les images de plusieurs sujets (n=27) dont il était impossible de distinguer à l'œil nu les repères anatomiques nécessaires pour la segmentation des sous-champs hippocampiques. D'autres participants ont également été exclus pour les raisons suivantes : pas d'acquisition d'image T2 (n=7) ; artefacts sur les images T1 (n=4) ; mauvais placement de la bande de saturation sur les images T2 (n=7) ; non-respect des critères d'inclusion (n=7). Nous avons donc analysé dans cette étude les données hippocampiques de 92 personnes exposées (53 avec TSPT et 39 sans TSPT) et 56 personnes non exposées.

b. Création d'un « atlas package » permettant l'automatisation des segmentations avec le logiciel ASHS

La segmentation manuelle des différentes sous-régions de l'hippocampe prenant plusieurs heures par sujet, nous avons choisi de ne pas segmenter manuellement les images des 148 participants mais de privilégier une méthode semi-automatique. Les méthodes *Freesurfer 6.0* (Iglesias et al., 2015) et *ASHS* (Yushkevich, Pluta, et al., 2015) peuvent aujourd'hui être

considérées comme des méthodes fiables de segmentation automatique sur des images haute résolution. Toutefois, ces méthodes réalisent une segmentation automatique à partir d'une base de données regroupant des segmentations manuelles réalisées chez des personnes adultes âgées sans pathologie ou souffrant de troubles neurodégénératifs. Ainsi, aucune de ces méthodes ne propose de segmentation réalisée à partir d'un atlas constitué d'images acquises sur une population TSPT ou exposée à un événement traumatique (âgée entre 18 et 60 ans). Cependant, *ASHS* a la particularité, par rapport à *Freesurfer*, de pouvoir apprendre à segmenter les sous-champs hippocampiques à partir d'une autre base de données que l'on peut lui fournir. Cette étape consiste à créer un « atlas package » (segmentations manuelles d'une vingtaine de sujets + programmation de règles de segmentation) personnalisé et adapté pour la population que l'on souhaite étudier. Le travail méthodologique, réalisé dans le cadre de cette étude, a ainsi permis de développer pour la première fois un atlas package basé sur des images (et segmentations) acquises chez des populations exposées à un événement traumatique (avec ou sans TSPT) et non-exposées.

Pour cela, j'ai dû segmenter manuellement les données hippocampiques de 22 sujets (personnes exposées avec et sans TSPT, et non exposées) afin de créer un atlas de référence. L'hippocampe a été segmenté selon le protocole de La Joie et al. (2010) en différentes sous-régions : CA1, CA2-3/DG, Subiculum et « Tail » (queue de l'hippocampe où les sous-champs sont difficilement différenciables). Pour la création de cet atlas, nous avons également segmenté manuellement les régions du gyrus parahippocampique en : cortex entorhinal, cortex périrhinal et cortex parahippocampique. Les segmentations de ces régions parahippocampiques ne faisant pas partie de l'objectif de cette deuxième étude, ne seront pas utilisées dans le cadre de ce travail mais ont été réalisées dans l'optique de pouvoir créer de façon automatique des masques de ces régions pour d'autres travaux en dehors de cette thèse.

En se basant sur cet atlas de référence et grâce à la programmation de règles de segmentation, le logiciel *ASHS* a pu apprendre à segmenter les images de personnes exposées (avec et sans TSPT) et non exposées et, fournir une segmentation similaire à une segmentation manuelle réalisée selon le protocole de La Joie et al. (2010). L'apprentissage du logiciel a été validé en comparant des segmentations manuelles avec des segmentations automatiques réalisées par *ASHS* par le biais de cross-validations leave-one-out (comme décrit dans les articles de Wisse et al. (2016) et Yushkevich et al. (2015)). Comme nous possédions déjà la segmentation manuelle de 22 sujets, la première étape fut de réaliser une segmentation automatique de chacun de ces 22 sujets par *ASHS*. Ainsi, nous avons créé 22 atlas dit « N-1 » (comportant à chaque fois les images de tous les sujets de l'atlas de référence sauf les images d'un participant ; $n=21$). Ensuite, chacun des 22 sujets de l'atlas de référence a été segmenté avec l'atlas N-1 correspondant (i.e., l'atlas N-1 ne possédant pas d'image du sujet que l'on souhaite segmenter) (voir figure 16). Ces cross-validations nous ont ainsi permis de pouvoir obtenir, pour chacun des 22 sujets, une segmentation automatique des régions du lobe temporal interne (figure 17).

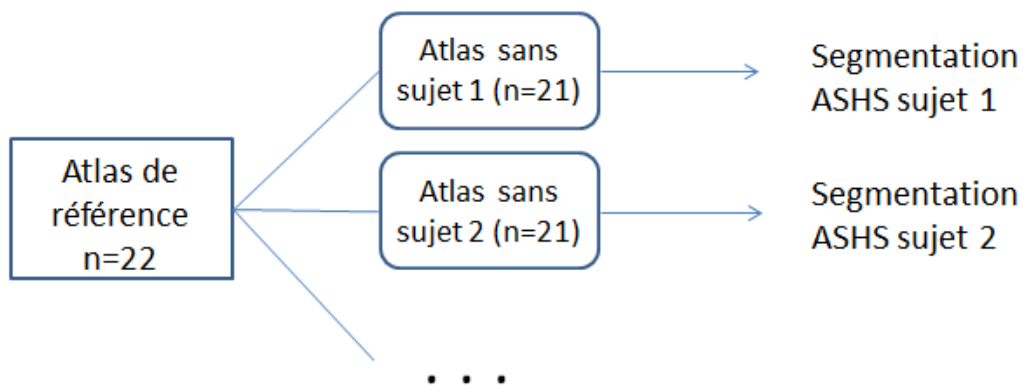


Figure 16: Cross-validations leave-one-out: Création de 22 atlas N-1 afin d'obtenir une segmentation automatique par *ASHS* des images de chaque sujet présent dans l'atlas de référence

Nous avons calculé des indices (Coefficient de similarité de Dice et coefficient de corrélation intra-classe) afin de valider l'apprentissage du logiciel en comparant, pour chacun des 22 sujets, la segmentation manuelle et la segmentation automatique réalisée par *ASHS*.

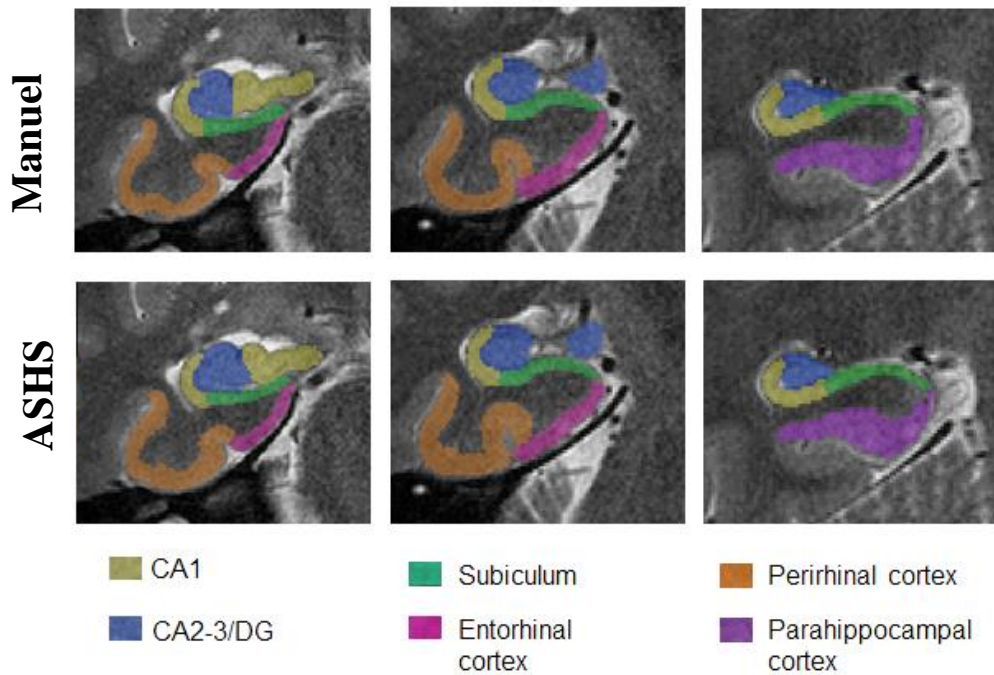


Figure 17 : Exemple de comparaison de segmentations manuelle et automatique

Le coefficient général de similarité de Dice (DSC), permettant de mesurer le pourcentage de superposition des voxels labélisés entre la segmentation manuelle et la segmentation automatique, est de 0,86 (voir table 1 pour DSC calculé pour chaque région segmentée). Les coefficients de corrélation intra-classe, permettant de calculer la corrélation, non due au hasard, entre les volumes estimés par la segmentation manuelle et la segmentation automatique, sont supérieurs à 0,80 pour les régions hippocampiques et supérieures à 0,70 pour le gyrus parahippocampique. Ainsi, une fois l'apprentissage du logiciel validé, le reste des données hippocampiques (n=126) a pu être segmenté de façon automatique.

Table 1: Comparaison des segmentations manuelles et des segmentations réalisées par *ASHS*

	DSC		ICC(2,1)	
	Gauche	Droit	Gauche	Droit
Hippocampe	0,92	0,91	0,97	0,92
CA1	0,82	0,83	0,88	0,87
CA2-3/DG	0,89	0,89	0,92	0,88
Subiculum	0,82	0,82	0,76	0,75
Cortex entorhinal	0,79	0,78	0,78	0,73
Cortex périrhinal	0,77	0,77	0,78	0,74
Cortex parahippocampique	0,79	0,74	0,76	0,81

A noter que les volumes extraits des segmentations automatiques réalisées lors des cross-validations (n=22) ont été incluses dans les analyses finales (comme indiqué dans Yushkevich et al. (2015)). Ainsi, les analyses volumétriques ont été réalisées sur les données de 148 personnes.

❖ Réseau de contrôle

La tâche « Think/No Think » permet de créer expérimentalement des souvenirs intrusifs (rappel involontaire d'informations à l'esprit) et permet ainsi d'étudier la capacité à contrôler/inhiber le rappel de ces souvenirs (Anderson & Green, 2001; Benoit et al., 2015; Gagnepain et al., 2014). Les participants ont tout d'abord réalisé un apprentissage de paires mots-images (valence neutre) en dehors de l'IRM. Cet apprentissage a été réalisé de façon intensive afin que la présentation d'un mot entraîne le rappel involontaire à l'esprit de l'image associée. Ensuite, le participant a été familiarisé avec les consignes de la tâche Think/No Think. Lorsque que le mot à l'écran était présenté en vert (condition Think), le participant

devait se rappeler et visualiser l'image associée avec le plus de détails possibles dans sa tête. Mais lorsque le mot présenté était écrit en rouge (condition No-Think), les participants devaient supprimer de leur conscience toute image de l'objet ou de la scène, en maintenant leur attention sur l'indice et en vidant leur esprit. De plus, si l'image revenait quand même en tête, les participants avaient pour consigne de repousser activement cette image de leur esprit. A la fin de la présentation de chaque mot à l'écran, les participants devaient nous informer, par le biais d'un boîtier réponse, si le mot avait entraîné le rappel de l'image associée. Ces réponses nous ont ainsi permis de savoir à quel moment les mots avaient déclenché une intrusion lors de la condition No Think.

Une fois que les consignes ont bien été comprises, le participant a effectué cette tâche sous l'IRM. Les données fonctionnelles associées à cette tâche ont été analysées dans le cadre d'une publication récemment acceptée (Mary et al., in press). L'inhibition/contrôle du rappel des souvenirs intrusifs se traduirait, durant la tâche Think/No Think, par l'inhibition des régions frontales sur l'activité de l'hippocampe (Anderson et al., 2016; Benoit et al., 2015; Gagnepain et al., 2017). Les données de connectivité (Dynamic causal modeling (Friston et al., 2003)) entre le cortex préfrontal et l'hippocampe, durant la suppression des intrusions comparativement à la condition non-intrusive, ont ainsi été utilisées pour refléter la capacité de mobilisation du réseau de contrôle inhibiteur chez les participants.

2.3. Synthèse des résultats

Cette étude rapporte un plus petit volume de l'hippocampe entier chez les personnes avec TSPT (1 ans après l'évènement traumatique) par rapport aux personnes exposées sans TSPT et par rapport aux participants non exposés. Ce résultat est en accord avec les dernières méta-

analyses réalisées (Logue et al., 2018; O’Doherty et al., 2015). La segmentation des sous-régions de l’hippocampe nous ont permis de mettre en évidence un volume plus petit des régions CA1 et CA2-3/DG chez le groupe TSPT par rapport aux deux autres groupes contrôles (exposés sans TSPT et non exposés). Ces différences volumétriques pourraient être préexistantes ou refléter une réponse au stress non adaptée face au trauma (Admon et al., 2013; Gilbertson et al., 2002; Pitman et al., 2012). N’ayant mesuré les volumes hippocampiques qu’après l’évènement traumatique, nous ne pouvons départager ces deux hypothèses. Par ailleurs, le volume de la région CA2-3/DG est négativement associé aux symptômes de dépression chez les personnes exposées sans TSPT et celles avec TSPT. La présence de symptômes de dépression pourrait ainsi contribuer aux différences de volume hippocampique décrites chez les personnes avec TSPT.

Les altérations hippocampiques rapportées dans cette étude sont également liées à l’expression des symptômes du TSPT. En effet, les personnes TSPT avec un plus petit volume de CA2-3/DG ont des symptômes d’évitement et d’hypervigilance plus importants tandis que les personnes TSPT ayant un volume plus petit de CA1 présentent des symptômes de reviviscences plus sévères. Le gyrus denté permettrait de diminuer les interférences entre deux traces mnésiques (séparation de patterns) tandis que CA1 serait plutôt impliqué dans le complètement de patterns (rappel d’un souvenir en se fondant sur un indice partiel) (Carr et al., 2010). Ainsi, nos résultats sont cohérents avec plusieurs modèles théoriques proposant qu’un dysfonctionnement de ces processus hippocampiques pourrait contribuer à l’apparition de symptômes et favoriser une sur-généralisation de la peur (Besnard & Sahay, 2016; Liberzon & Abelson, 2016).

Pour finir, cette étude démontre qu’un volume plus important de la région CA1 serait associé à une meilleure connectivité (de nature inhibitrice) entre le cortex préfrontal et

l'hippocampe durant l'inhibition du rappel d'un souvenir intrusif à l'esprit, mais seulement chez les personnes exposées sans TSPT. Ce résultat peut être interprété de deux façons différentes. Premièrement, nous savons que l'inhibition de l'activité de l'hippocampe, durant la tâche Think/NoThink, dépendrait du système GABAergique présent dans l'hippocampe (Schmitz, Correia, Ferreira, Prescott, & Anderson, 2017). Ainsi une meilleure intégrité de la région CA1 pourrait permettre une meilleure inhibition de l'hippocampe par le cortex frontal. Deuxièmement, nous pouvons supposer qu'un meilleur contrôle des régions de la mémoire pourrait réduire/empêcher l'apparition des symptômes de reviviscence et ainsi limiter les altérations de l'hippocampe dues au stress chronique induit par ces symptômes.

2.4. Conclusion

Le TSPT serait associé à une atteinte des régions CA1 et CA2-3/DG. Un plus petit volume de CA2-3/DG favoriserait les symptômes d'évitement et d'hypervigilance tandis qu'un plus petit volume de CA1 serait lié à la sévérité des symptômes de reviviscence. Par ailleurs, la présence de symptômes comorbides de dépression pourrait contribuer, ou même accentuer, l'altération de la région CA2-3/DG. Cette étude souligne ainsi l'importance de prendre en charge les symptômes liés à la dépression dans les populations exposées à un événement traumatique. Pour finir, cette étude suggère qu'une adaptation positive face au traumatisme pourrait être associée à la mise en place d'un réseau de contrôle efficient.

2.5. Valorisation

Ce travail a été valorisé sous la forme de communication affichée lors de deux congrès internationaux :

- Congrès *Organization for Human Brain Mapping*, Juin 2019, Rome, Italie
- Congrès *NeuroFrance*, Mai 2019, Marseille, France

Ces données ont également été présentées sous forme de communication orale :

- Présentation à la ministre de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation, Mme Frédérique Vidal, lors de la présentation des différents protocoles du programme «13-Novembre », le 13 novembre 2018, Paris, France
- Journée satellite au congrès *NeuroFrance*, organisée par le GDR interdisciplinaire « Mémoire », Mai 2019, Marseille, France
- Journée scientifique organisée par l'Ecole Pratique des Hautes Etudes, Novembre 2019, Paris, France

Cette étude fait l'objet d'un article, actuellement en soumission dans la revue *JAMA Psychiatry*.

2.6. Développement méthodologique

Ce travail de cette thèse a permis de développer pour la première fois un atlas package (compatible avec *ASHS*) basé sur des populations adultes exposées à un événement traumatique (avec ou sans TSPT) et non-exposées. Cet atlas package est ainsi utilisable par tout protocole souhaitant segmenter les régions du lobe temporal interne, de façon

automatique avec le logiciel *ASHS*, sur des images haute résolution chez une population adulte avec TSPT.

Hippocampal subfields alterations in terrorist attack survivors with post-traumatic stress disorder

Charlotte Postel¹, Alison Mary¹, Jacques Dayan¹, Florence Fraisse¹, Thomas Vallée¹,
Bérengère Guillery-Girard¹, Fausto Viader¹, Vincent de la Sayette¹, Denis Peschanski²,
Francis Eustache¹, Pierre Gagnepain^{1*}

¹ Normandie Univ, UNICAEN, PSL Research University, EPHE, INSERM, U1077, CHU de
Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen,
France.

² Université Paris I Panthéon Sorbonne, HESAM Université, EHESS, CNRS, UMR8209,
Paris, France.

*Corresponding author email: pierre.gagnepain@inserm.fr

Abstract

Importance: The contribution of hippocampal alterations to post-traumatic stress disorder (PTSD) after an acute and severe trauma remains unknown. The persistence of traumatic re-experiencing may play a central role in the neurobiological underpinning of PTSD in the hippocampus.

Objectives: To characterize hippocampal subfields alterations and their specific associations with PTSD symptoms. Brain control mechanisms supporting the regulation of intrusive re-experiencing were also investigated.

Design, settings, participants: This cross-sectional case-control study included 92 participants who were exposed to the November 13th 2015 terrorists' attacks in Paris (France) and 56 non-exposed individuals. Participants underwent a high resolution MRI anatomical sequence and also performed a brain imaging task during which they have to suppress neutral and inoffensive intrusive memories implemented in the laboratory. Data were collected from June 2016 to September 2017, and were analyzed from September 2017 to July 2019.

Main outcomes and measures: Hippocampal subfields (CA1, CA2-3/DG, Subiculum, Tail) volumes were extracted from automatic segmentation of high-resolution MRI images. PTSD check list for DCM-5, as well as Beck Depression Inventory were collected. Suppression of intrusive re-experiencing was quantified using dynamic causal modeling of prefrontal-hippocampal connectivity.

Results: 53 exposed participants had full or partial PTSD (+) (31 females; mean[SD] age=36.94 [8.46] years) and 39 (-) did not (18 females; 36.15 [7.06] years). Non-exposed participants included 30 females (32.30 [11.51] years). Smaller volumes of CA1 and CA2-3/DG were found in PTSD+ compared to PTSD- ($t(81)=2.19$, $p_{\text{FDR}}=0.031$; $t(81)=2.47$, $p_{\text{FDR}}=0.031$) and non-exposed ($t(101)=3.60$, $p_{\text{FDR}}<0.001$; $t(101)=4.31$, $p_{\text{FDR}}<0.001$). Alteration of

CA1 was associated with more severe intrusive re-experiencing ($\beta_{standardized}=-0.28;p_{FDR}=0.021$). The preservation of CA1 integrity in PTSD- was associated with enhanced frontally-mediated suppression of intrusive memory in the hippocampus ($\beta_{standardized} = -0.41;p=0.021$). Alterations of CA2-3/DG was related to behavioral avoidance ($\beta_{standardized}=-0.38;p_{FDR}=0.015$), hyperarousal ($\beta_{standardized}=-0.26;p_{FDR}=0.039$) and depression severity ($\beta_{standardized}=-0.31;p_{FDR}=0.022$) in PTSD+.

Conclusion and relevance: Alteration of CA1, a central region to the recall of memory traces, could promote recurrent and disinhibited re-experiencing of the trauma but might be combated through enhanced inhibitory control over memory, promoting resilience. Alterations of CA2-3/DG could foster the overgeneralization of fear triggering avoidance and vigilance. Co-occurrence of depression symptoms could have a catalytic effect on CA2-3/DG alterations.

Trial Registration: clinicaltrials.gov identifier: NCT02810197

Key points

Question: Contribution of hippocampal subfields alterations to PTSD after an acute trauma?

Findings: Alteration of CA1 subfield in PTSD was linked to the severity of traumatic re-experiencing. Its preservation in resilient individuals was linked to the ability to regulate hippocampal activity during the suppression of unwanted memories. Alteration of CA2-3/DG in PTSD was related to behavioral avoidance, hyperarousal and depression severity.

Meaning: CA1 alterations is linked to the persistence of intrusive memories but might be prevented by brain mechanisms supporting their control. Alterations of CA2-3/DG might promote overgeneralization of fear and aggravate through the co-morbid and catalytic effect of depression.

Introduction

Alterations of the hippocampus and its functions, whether pre-existing or sequels of the trauma, play a key role in the development and the maintenance of post-traumatic stress disorder (PTSD) (Fenster et al., 2018; Gilbertson et al., 2002; Logue et al., 2018; O’Doherty et al., 2015; Quidé et al., 2018; Szeszko et al., 2018; S. J. H. van Rooij et al., 2015). Yet, many questions remain unanswered concerning their exact contribution to PTSD. A tenacious difficulty arises from the large spectrum of neurobiological underpinnings of PTSD associated with different types of traumatic experiences. Significant variations in the prevalence of PTSD, the chronicity or the onset of trauma exposure, as well as the pattern of brain alterations and their clinical manifestations, arise from the type of traumatic experience (Liu et al., 2017; L. Meng et al., 2016). Such variations may limit the characterization of hippocampal atrophy in PTSD, blurring the contributions of this psychiatric condition and chronic exposures to stressful and traumatic life events. Furthermore, the hippocampus is a complex structure which can be divided in different histological “subfields”, namely the dentate gyrus (DG), the Cornu Ammonis (CA1, CA2 and CA3) and the subiculum (Duvernoy, 2005). However, to date, evidence regarding which hippocampal subfields is altered in adult PTSD remains quite scarce and has been prone to methodological challenges.

Hippocampal subfields have differential vulnerability to pathological conditions such as major depression, Alzheimer’s disease or schizophrenia (de Flores et al., 2015; Small et al., 2011), and to other factors like stress (Gould, 2007; McEwen et al., 2016). Initial studies using high-resolution Magnetic Resonance Imaging (MRI) images report mixed findings when combat veterans with PTSD are compared to combat-exposed veterans without PTSD. One study finds an alteration of CA3/DG (Wang et al., 2010), a result consistent with

neurobiological models of PTSD suggesting that the dysfunction of this sub-region of the hippocampus may accentuate over-generalization of fear to non-traumatic reminders, a central feature of PTSD symptoms (Besnard & Sahay, 2016; Liberzon & Abelson, 2016). Such deficit would be rooted in the disruptions of hippocampal functions that normally support the ability to separate and restore memory traces (Carr et al., 2010). Another study, however, revealed no significant atrophy in hippocampal subfields (S. G. Mueller et al., 2015). The segmentation process, restricted to the anterior part of the body of the hippocampus in these studies, could explain these discrepancies (in addition to the above-mentioned limits regarding sample heterogeneity).

Segmentation of hippocampal subfields volumes using lower resolution (1 mm^3) MRI images (Ahmed-Leitao et al., 2019; Chen et al., 2018; Hayes et al., 2017; Salminen et al., 2019), has also shed light on the hippocampal alterations that characterize PTSD. These studies have found smaller volume of the dentate gyrus (Hayes et al., 2017), CA1 and CA3 (Chen et al., 2018), or no subfields volume differences (Ahmed-Leitao et al., 2019; Salminen et al., 2019) in PTSD populations. However, given that the most important anatomical landmarks for subfields labeling (i.e. the thin band formed by the inner lamina of the CA and the outer lamina of the DG) is not visible at this lower resolution, the segmentation process is less reliable and consistent across individuals (de Flores et al., 2015; Iglesias et al., 2015; Wisse et al., 2014). Considering these methodological limitations, it remains unclear which hippocampal subfields are mostly altered in adult PTSD.

Hippocampal alterations can pre-exist before the trauma and precipitate the development of PTSD (Gilbertson et al., 2002; Szeszko et al., 2018). Chronic stress following the trauma, through either the prolonged activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and release of glucocorticoid stress-hormone (Sapolsky, 1996; Steudte-

Schmiedgen et al., 2016), or an hypersensitivity of glucocorticoid receptors (Szeszko et al., 2018), also causes different types of damages in the hippocampus (McEwen et al., 2015). These stress-induced hippocampal alterations are well described in animal models of PTSD. In CA, these changes range from dendritic retraction, loss of spines, to cell death (McEwen et al., 2016; Schoenfeld et al., 2017; Sousa et al., 2000). In the DG, chronic stress can also prevent the production of new neurons (Heine et al., 2004; Schoenfeld et al., 2017). These alterations constitute a potential mechanism for hippocampal atrophy observed in PTSD patients. However, given that the hippocampus is highly plastic, some of these alterations might be stopped or even reversible (Gould, 2007; Ortiz & Conrad, 2018; Sousa et al., 2000). Hence, the identification of symptoms whose therapeutic targeting and relieve might accelerate the restoration of a normal hippocampal functioning or prevent its alteration has important clinical implications. Yet, the relationship between specific hippocampal subfield alterations and PTSD symptoms remains largely unknown to date.

The expression of an excessively strong, persistent, and uncontrollable traumatic memory trace is an important pathogenic mechanism in the development of PTSD and plays a central role in the neurobiological manifestation of stress (Levy & Tasker, 2012; Southwick, 1993). Current gold-standard treatments largely focus on traumatic memory and aim at reducing its distressing and intrusive impact (Brewin, 2018; Foa et al., 2009; Yehuda et al., 2015). However, the potential connection between the presence of intrusive memories and hippocampal damage remains largely hypothetical to date. Moreover, countervailing or regulating resilience mechanisms that may either contribute to recovery from stress or promote the resistance to stress effect, remains also poorly understood and described (Kalisch et al., 2017). Among these key mechanisms to resilience, the capacity to engage inhibitory control processes to interrupt and suppress the momentary awareness associated with

intrusive memories seems to play a central role (Hulbert & Anderson, 2018; Mary et al., in press). Suppression of intrusive memories ultimately leads to forgetting (Levy & Anderson, 2012) and emotional dampening (Gagnepain et al., 2017) of the suppressed event in healthy individuals. Memory suppression is primarily manifest as an inhibitory influence of the right anterior middle frontal gyrus (MFG), over brain regions such as the hippocampus supporting the reactivation of memories (Benoit & Anderson, 2012; Gagnepain et al., 2014). Such top-down suppression increases to adaptively countermand and regulate unintended memories emerging into a person's awareness (Benoit et al., 2015; Gagnepain et al., 2017), a process believed to be central to positive post-traumatic adaptation but compromised in PTSD (Catarino et al., 2015; Hulbert & Anderson, 2018; Mary et al., in press; Sullivan et al., 2019). The efficacy of such top-down mechanisms, however, varies drastically across healthy individuals calling for a greater scrutiny of the protective role of inhibitory control processes associated with memory suppression to shield against PTSD and potential damages on the hippocampus.

In order to specify the alterations of hippocampal subfields in PTSD, we collected high-resolution (0.39 mm x 0.39 mm x 2 mm) MRI sequence centered on the hippocampus, in a cohort of 92 exposed and 56 non-exposed individuals to the terrorist attacks which happened in Paris on November 13th 2015. Trauma-exposed participants (Table 1 for demographic and clinical characteristics) were divided into two groups: one with full or partial symptomology of PTSD (Branecu et al., 2016) according to DSM-5 criteria (n = 53) and one without PTSD (n = 39; see Methods and, eMethods 1 and 2 for inclusion procedure in the supplement). The neuroimaging data were acquired between 6 and 18 months after the attacks (PTSD participants: mean (SD)=14.30 (3.28) months; Trauma-exposed non-PTSD group: mean (SD)=13.48 (3.08) months; group comparison: $t(90)=1.20$, $p=0.22$). Automatic

segmentation protocol (Yushkevich, Pluta, et al., 2015) was applied to delineate and compute the volume of CA1, CA2-3/DG, Subiculum, and Tail regions of the hippocampus (see Methods and eMethods 4 in the supplement). PTSD check list for DCM-5 (PCL-5 (Blevins et al., 2015)), as well as Beck Depression Inventory (BDI (A. T. Beck et al., 1996)) were collected to investigate the relationship between PTSD symptoms and volumetric differences.

We also investigated the relationship between hippocampal volumes and the capacity to regulate and suppress intrusive memories from awareness. To this end, we reutilized data of a recent study based on the same brain imaging protocol (Mary et al., in press). These data involve a measure of the effective connectivity between the right MFG, the core hub of the inhibitory control system (Benoit et al., 2015; Benoit & Anderson, 2012; Gagnepain et al., 2014, 2017), and memory regions (including the hippocampus; see eMethods 3 in the supplement), while participants attempts to suppress from awareness neutral and inoffensive intrusive memories implemented in the laboratory in the context of the Think/No-Think (TNT) task (Anderson & Green, 2001; Gagnepain et al., 2017; B. J. Levy & Anderson, 2012).

Methods

Participants

Eighty non-exposed and one hundred and twenty exposed individuals participated in this study. Exposed participants were recruited through a transdisciplinary and longitudinal research “Programme 13-Novembre” (<http://www.memoire13novembre.fr/>), a nationwide funded program in partnership with victims’ associations. These participants took part in a large biomedical project investigating memory control neurofunctional network (Mary et al., in press) and structural brain alterations in PTSD. All participants completed the study between June 13th 2016 and June 7th 2017. The hippocampal volumetric analyses, presented

in this study, have been conducted on 148 subjects (see eMethods 2 for detailed description of exclusions). The final sample consisted in 92 participants exposed to the November 13th 2015 terrorist attacks in Paris and 56 non-exposed healthy controls (see Table 1 for participants characteristics). Exposed participants were diagnosed using the Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID (American Psychiatric Association, 2013)) conducted by a trained psychologist and supervised by a psychiatrist (see eMethod 1 for further details). All exposed participants met DSM-5 criterion A indicating that they experienced a traumatic event (see Table 1 for type of exposure). The study includes 53 trauma-exposed participants with PTSD (PTSD+), 39 trauma-exposed participants without PTSD (PTSD-) and 56 non-exposed control participants (Control). Note that the non-exposed participants were not present in Paris on the November 13th, 2015.

All the participants were between 18 and 60 years old, right-handed and French speaking. None of them reported any prior psychiatric (e.g., psychotic, bipolar, obsessive-compulsive disorders) or neurological diseases, traumatic brain injury (with a loss of consciousness > 1h), alcohol or substance abuse (other than nicotine) and MRI contra-indications. In addition to the above-mentioned criteria, non-exposed participants were not included if they had any history of PTSD, depression or anxiety disorder. A medical doctor assessed the inclusion/exclusion criteria during a medical examination. Participants were financially compensated for their participation to the study. The study was approved by the regional research ethic committee (“Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest III”, sponsor ID: C16-13, RCB ID: 2016-A00661-50, clinicaltrial.gov registration number: NCT02810197). All participants gave written informed consent before participation, in agreement with French ethical guidelines.

Table 2: Demographic and clinical characteristics of the non-exposed (Non-Exp.), trauma-exposed without PTSD (PTSD-) and trauma-exposed with PTSD (PTSD+) participants. PCL-5: Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5. BDI: Beck Depression Inventory.

	Non-Exp. (n=56)		PTSD - (n=39)		PTSD + (n=53)		Group differences*
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
Sex F/M	30/26		18/21		31/22		-
Age	32.30	11.51	36.15	7.06	36.94	8.46	1 < 3
Education	6.96	1.65	7.56	1.89	7.28	1.70	-
AUDIT	4.04	2.6872	5.46	4.72	4.87	4.10	-
CAST	0.02	0.1336	0.36	1.39	0.42	1.42	-
Total intracranial volume (mm³)	1517.25	125.71	1574.12	120.21	1530.06	169.56	-
BDI	2.16	2.76	3.92	4.12	8.75	5.25	1, 2 < 3
PCL-5 total	4.77	7.02	13.89	10.67	37.41	13.33	1 < 2 < 3
PCL-5 sub-scores							
<i>Intrusion</i>	0.79	1.65	2.36	2.16	9.19	4.25	1 < 2 < 3
<i>Avoidance</i>	0.50	1.29	2.00	2.15	3.98	2.58	1 < 2 < 3
<i>Alteration of mood/cognition</i>	2.19	3.33	4.23	4.08	12.02	5.64	1 < 2 < 3
<i>Hyperarousal</i>	1.29	2.38	5.31	4.42	12.23	4.26	1 < 2 < 3
Exposure type**							
<i>A1</i>			n=19		n=40		
<i>A2</i>			n=7		n=7		
<i>A3</i>			n=1		n=4		
<i>A4</i>			n=12		n=2		

*Significant differences ($p < 0.05$); Between-groups comparisons were assessed with a chi-square test for sex and, ANOVA followed by post-hoc tests for the numeric variables.

** Type of exposure according to DSM-5. Criterion A1: individuals directly targeted by the terrorist attacks; Criterion A2: witness of the attacks; Criterion A3: Close relatives of a deceased victim of the attacks; Criterion A4: individuals indirectly exposed to the attacks who assisted and rescued the victims and, were exposed to aversive scenes (mainly first responders and police officers).

PCL-5 = Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-V. BDI = Beck Depression Inventory. AUDIT = Alcohol Use Disorders Test. CAST = Cannabis Abuse Screening Test.

Neuroimaging data acquisition

All participants were scanned with a 3T Achieva MRI scanner (Philips) at the Cyceron Center (Caen, France). T1-weighted anatomical volumes were acquired using a three-dimensional

fast-field echo sequence (3D-T1-FFE sagittal; Repetition Time (TR) = 20 ms; Echo Time (TE) = 4.6 ms; flip angle = 10°; in-plane resolution = 1 × 1 mm²; slice thickness = 1 mm; no gap; 192 slices; field of view = 256 × 256 mm²). This acquisition was followed by four Think/No-Think functional sessions which were acquired using an ascending T2-star EPI sequence (MS-T2-star-FFE-EPI axial; TR=2050ms, TE=30ms, flip angle=78°, 32 slices, slice thickness=3mm, 0.75 mm gap, matrix 64×64×32, FoV=192×192×119 mm³, 310 volumes per run). A high-resolution proton density weighted sequence was also acquired perpendicularly to the long axis of the hippocampus (TR = 6500 ms; TE = 80 ms; flip angle = 90°; in-plane resolution = 0.391 × 0.391 mm²; slice thickness = 2 mm; no gap; 30 slices) in order to segment hippocampal subregions.

Segmentation of hippocampal subregions

Hippocampal subfields were automatically segmented using ASHS software (Yushkevich, Pluta, et al., 2015). As there was no existing ASHS atlas package based on PTSD or trauma-exposed populations, we created an atlas package on a subsample (n=22) of the participants of this study, using ASHS training pipeline (instructions on <https://sites.google.com/site/hipposubfields/building-an-atlas>; see eMethods 4; eTable 1 and 2 in the supplement). La Joie et al. (2010) protocol was used to manually segment the images of the subsample. Hence, the hippocampus was segmented into CA1, CA2-3/DG, Subiculum, and Tail subregions. The accurate and reliable segmentation of each individual subfield CA2, CA3 and DG is difficult due to the absence of useful anatomical landmarks on these MRI images and the small size of CA2 and CA3 subfields (de Flores et al., 2015; La Joie et al., 2010). Hence, CA2, CA3 and DG were combined into a unique region (as in (de Flores et al., 2015; La Joie et al., 2010; Mueller et al., 2015; Wang et al., 2010)) termed “CA2-3/DG”. Once the atlas package was created, the accuracy of ASHS automated segmentation (relative

to manual segmentation) was evaluated on the 22 subjects subsample, using leave-one-out cross-validations as described in Wisse et al.(2016). Then, ASHS automatically segmented the images of the remaining 126 subjects. Automatic segmentations were all visually checked before extraction of the volumes for statistical analyses. In two participants, voxels labeled as CA1 outside of the hippocampus were manually removed.

Statistical analyses

To assess hippocampal subfield volumes differences between groups, we first conducted repeated measure analysis of covariance (ANCOVA) with regions of interest and hemisphere as within-subject factors, the group as between-subjects factor, and age, sex, education level, type of traumatic exposure to the attacks, alcohol (Saunders et al., 1993) and cannabis (Legleye et al., 2007) consumption, and intracranial volume (measured by ASHS) as nuisance covariates (see Table 1). For critical interaction (Group * Region and Group * Region * Hemisphere), we made statistical inference using F statistic and p-value thresholded at $p < .05$. To characterize these interactions, we performed additional planned comparisons using one-sided T statistics testing the hypothesized existence of hippocampal alterations associated with PTSD (PTSD+ *versus* PTSD- or non-exposed), or traumatic-exposure (PTSD- *versus* non-exposed). The expected proportion of type I error across multiple regions was controlled for using the False Discovery Rate (FDR) correction, with a desired FDR $q = .05$ and assuming a positive dependency between variables (Benjamini & Hochberg, 1995). In addition, group-level inferences were also conducted using nonparametric random effects statistics to test for between-group differences by bootstrapping the subject set with 10,000 iterations and compute 95% confidence intervals (CI). These 95% bootstrapped CI were computed on hippocampal volumes adjusted for nuisance covariates using a general linear model computed separately for each group comparisons. Note that the volumes extracted

from the automated segmentations of the 22 subjects subsample (outputs of the leave-one-out cross-validations) were included in the volumetric analyses (as in Yushkevich et al., 2015). Hence, the volumetric analyses were computed on 148 subjects in total.

We also investigated the relationship between hippocampal alterations on one hand, and PTSD symptomatology on the other hand, as well as with top-down coupling parameters associated with the experimental suppression of intrusive memories (Mary et al., in press; see eMethods 3 in the supplement). We used an ANCOVA performed for each group separately using age, sex, education level, type of exposure to the attacks (for exposed groups) and intracranial volume (measured by ASHS) as nuisance covariates. Each parameter of interest was tested in isolation and bivariate outliers were identified and removed beforehand using orthogonal projection and box plot rule (Pernet et al., 2013). We report standardized beta coefficient and their associated T statistics and p-values, corrected for the expected proportion of type I error for each region across multiple testing using FDR. The reliability of the relationship was also assessed using 95% bootstrapped CI.

Results

Hippocampal subfields alterations in PTSD

The results reported in eAppendix 1 in the supplement replicate previous findings reporting that PTSD is associated with a global decrease of the volume of the hippocampus (Logue et al., 2018; O’Doherty et al., 2015). In order to specify these hippocampal alterations, we further divided the hippocampus into four sub-regions: CA1, CA2-3/DG, Subiculum and the tail of the hippocampus (see eTable 3 for raw hippocampal volumes in the supplement). We first investigated hippocampal subfields volumes differences by comparing the two trauma-exposed PTSD+ and PTSD- groups. The effect of group differed according the subfields

(Subfields * Group interaction: $F(3,243)=3.17$, $p=0.025$) but was not lateralized (non-significant Hemisphere * Subfield * Group interaction: $F(3,243)=0.70$, $p=0.55$). Planned comparisons revealed that this significant interaction was driven by smaller volumes of CA2-3/DG ($t(81)=2.47$, $p_{\text{FDR}}=0.031$; 95% CI [13.22 65.4]) and CA1 ($t(81)=2.19$, $p_{\text{FDR}}=0.031$; 95% CI [9.2 57.9]) in the PTSD+ group compared to trauma-exposed individuals without PTSD (see Figure 1A). No group differences were found for the subiculum ($t(81)=1.20$, $p_{\text{FDR}}=0.16$; 95% CI [-5.6 28.9]) and the tail of the hippocampus ($t(81)=0.15$, $p_{\text{FDR}}=0.44$; 95% CI [-14.5 15.9]). Although the type of exposure was controlled in the analyses comparing trauma-exposed PTSD+ and PTSD- groups, we performed complementary analyses, considering only the individuals directly targeted by the attacks (criterion A1), to confirm that alterations of CA1 and CA2-3/DG reported above were specific to the pathology and were not related to any kind of variations in the degree and nature of exposure to trauma. These additional analyses confirmed that direct victims with PTSD had smaller volumes of CA1 ($t(51)=2.22$, $p_{\text{FDR}}=0.031$; 95% CI [11.1 87.4]) and CA2-3/DG ($t(51)=1.86$, $p_{\text{FDR}}=0.034$; 95% CI [7.2 81.5]), compared to those without (PTSD-).

When comparing the PTSD+ group to non-exposed individuals, the ANCOVA also revealed a significant Subfield * Group interaction ($F(3,300)=7.96$, $p<0.001$) and non-significant Hemisphere * Region * Group interaction ($F(3,300)=0.22$, $p=0.88$). The volumes of CA1 ($t(101)=3.60$, $p_{\text{FDR}}<0.001$; 95% CI [26.4 77.9]), CA2-3/DG ($t(101)=4.31$, $p_{\text{FDR}}<0.001$; 95% CI [39.5 90.9]) and subiculum ($t(101)=1.99$, $p_{\text{FDR}}=0.029$; 95% CI [3.6 38.3]), were significantly smaller in the PTSD+ group compared to non-exposed controls (see Figure 1B). No significant difference was found for the tail of the hippocampus ($t(101)=0.09$, $p_{\text{FDR}}=0.46$; 95% CI [-13.2 14.9]).

Hippocampal alterations following traumatic stress exposure?

When comparing trauma-exposed healthy individuals (PTSD-) to non-exposed individuals, the ANCOVA revealed no significant effect of Group ($F(1,258)=1.27$, $p=0.26$), Subfield * Group interaction ($F(3,258)=1.15$, $p=0.33$), nor Hemisphere * Region * Group interaction ($F(3,258)=0.45$, $p=0.72$). Isolated testing of hippocampal subfields did not reveal significant reduction in PTSD- of the CA2-3/DG region ($t(87)=1.42$, $p_{\text{FDR}}=0.21$; 95% CI [-4.6 55.5]), CA1 ($t(87)=1.26$, $p_{\text{FDR}}=0.21$; 95% CI [-6.9 51.8]), Tail ($t(87)=-0.31$, $p_{\text{FDR}}=0.38$; 95% CI [-19.7 15.34]), or subiculum ($t(87)=0.77$, $p_{\text{FDR}}=0.30$; 95% CI [-10.6 30.9]; see Figure 1C).

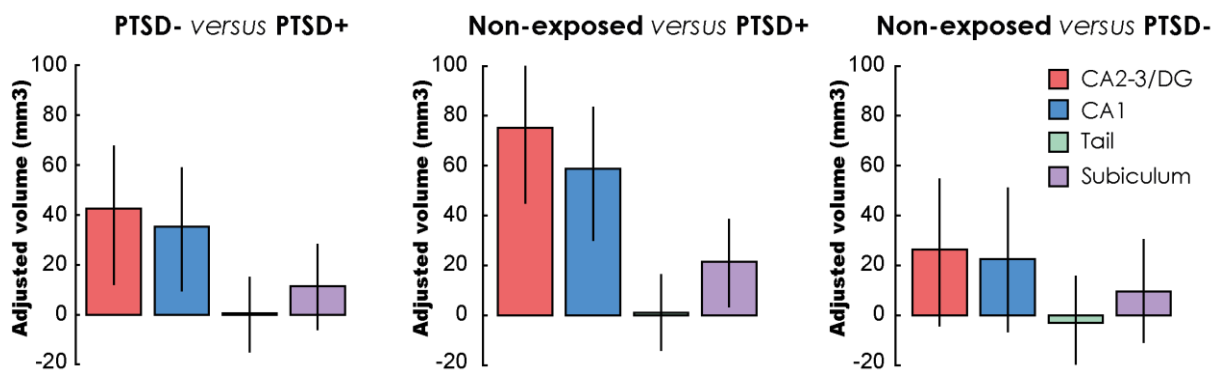


Figure 1: Adjusted volume differences for each specific group comparison. Subfield volumes were adjusted for nuisance covariates (see Methods). Bootstrap samples were also generated for each group. Volume adjustment was performed at each sample and compared between groups, to generate a bootstrap distribution of the adjusted volume differences. This distribution was used to calculate the 95% CIs (i.e. error bars in the figure), which indicate significance when they do not encompass zero.

Relationship between CA1 and CA2-3/DG alterations and symptoms severity

In PTSD+, regression models using PCL sub-scores (i.e. intrusion, avoidance, mood, hyperarousal) and BDI score (i.e. depression), revealed that the alteration of CA1 subfields significantly increased with intrusions symptoms ($\beta_{\text{standardized}} = -0.28$; $t(43) = -2.76$, $p_{\text{FDR}}=0.021$; 95% CI [-0.46 -0.14]) but not with others psychopathological dimensions (see

Figure 2 and eTable 4 for a detailed statistic report in the supplement). Alteration of CA2-3/DG subfields, however, was significantly related to avoidance behavior ($\beta_{\text{standardized}} = -0.38$; $t(39) = -2.90$, $p_{\text{FDR}}=0.015$; 95% CI [-0.63 -0.10]), hyperarousal symptoms ($\beta_{\text{standardized}} = -0.28$; $t(38) = -2.05$, $p_{\text{FDR}}=0.039$; 95% CI [-0.52 -0.007]) and depression ($\beta_{\text{standardized}} = -0.31$; $t(40) = -2.47$, $p_{\text{FDR}}=0.022$; 95% CI [-0.53 -0.13]). In the trauma-exposed PTSD- group, reduction in CA2-3/DG volume was significantly related to increased depressions symptoms ($\beta_{\text{standardized}} = -0.40$; $t(25) = -2.60$, $p_{\text{FDR}}=0.039$; 95% CI [-0.64 -0.13]), and marginally related to an increase in hyperarousal ($\beta_{\text{standardized}} = -0.29$; $t(27) = -1.90$, $p_{\text{FDR}} 0.086$; 95% CI [-0.56 -0.03]). However, no significant associations were found between the CA1 volume and PTSD or depression symptoms in the PTSD- group (Figure 2 and, eTable 4 in the supplement).

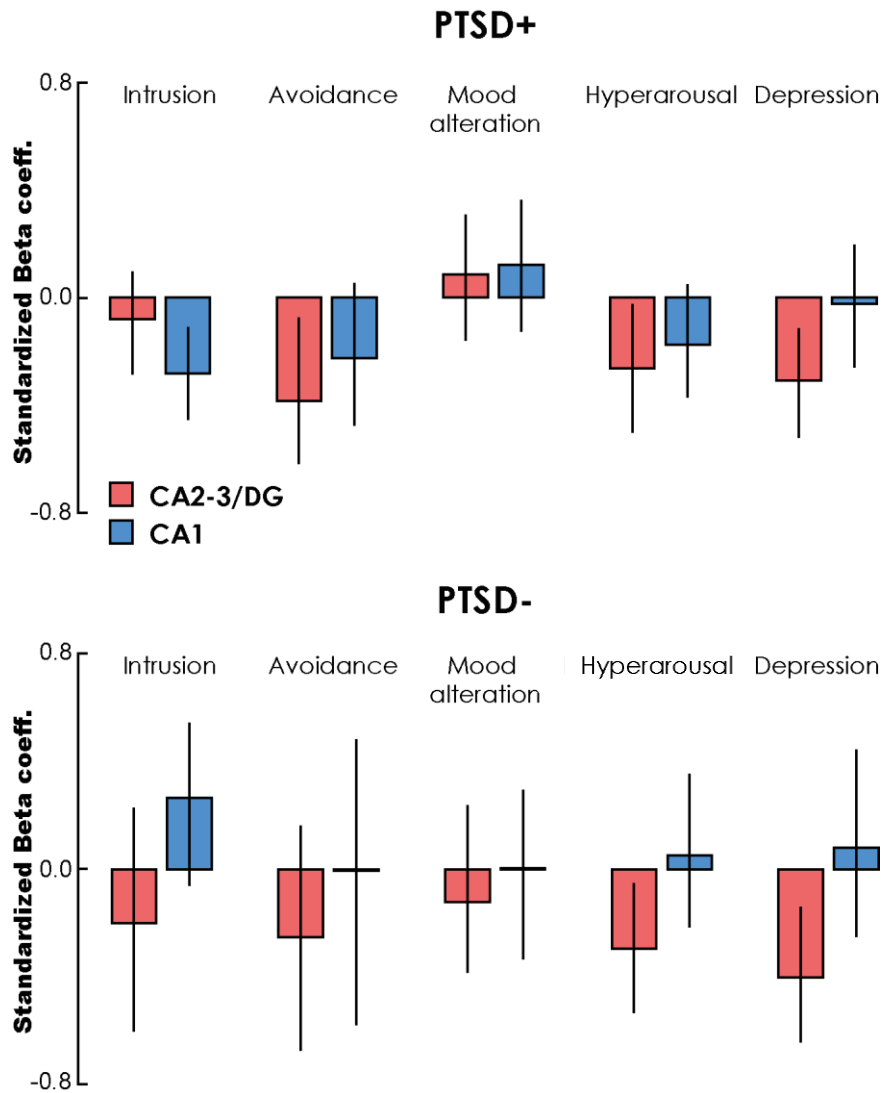


Figure 2: Relationships between hippocampal subfield volumes and symptoms in PTSD+ and PTSD-. An ANCOVA was performed to predict subfield volumes from symptom scores, controlling for nuisance covariates (see Method). Standardized Beta coefficients were estimated for each symptom, and their distribution was computed by bootstrapping the participant set to calculate the 95% CIs (i.e. error bars in the figure), which indicate significant relationship when they do not encompass zero.

Relationship between CA1 alterations and neurobiological marker of memory suppression capacity

Memory suppression capacity was quantified from the effective connectivity analysis of an experimental model of intrusion control (the TNT task), and reflected the ability to deploy right MFG top-down control resources to suppress hippocampal activity during involuntarily intruding memories (Mary et al., in press). Given that intrusion symptoms were related to CA1 atrophy in PTSD+, we expected that memory suppression abilities in resilient individuals (PTSD-) would have a protecting effect on CA1. Confirming this expectation, memory suppression capacity was related to larger CA1 volumes in PTSD- ($\beta_{standardized} = -0.41$; $t(23) = -2.22$, $p = 0.021$; 95% CI [-0.75 -0.03]) but not in PTSD+ ($\beta_{standardized} = 0.15$; $t(37) = 1.12$, $p = 0.13$; 95% CI [-0.19 0.42]) (see Figure 3). Critically, this relationship was not observed in non-exposed individuals ($\beta_{standardized} = 0.001$; $t(49) = 0.01$, $p = 0.50$; 95% CI [-0.22 0.22]), suggesting that this pattern is specific to trauma-exposed, but resilient, individuals.

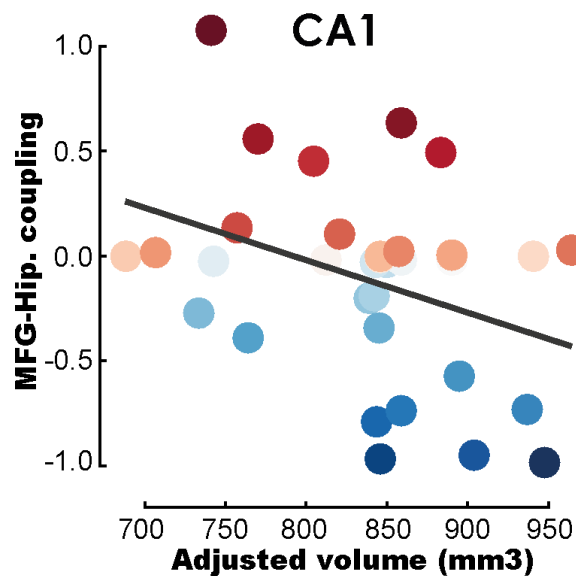


Figure 3: Relationship between CA1 volumes and MFG-Hippocampus top-down memory suppression in PTSD- This scatter plot with fitted line illustrates the relationship between CA1 volume, adjusted for nuisance covariates (see Method), and the magnitude of top-down memory suppression between the right MFG and hippocampus, in resilient individuals. Top-down memory suppression was estimated using a model of effective connectivity while participants attempt to suppress from awareness neutral and inoffensive intrusive memories implemented in the laboratory in the context of the TNT task (Anderson & Green, 2001; Gagnepain et al., 2017; B. J. Levy & Anderson, 2012). Greater control over intrusive memory is reflected here by greater negative parameters (i.e. from red to blue dots).

Discussion

Taking together, our findings suggest that CA1 subfield is specifically damaged in PTSD even after carefully controlling for the degree and nature of exposure. Atrophy of this region in PTSD+ was related to intrusion symptoms but not with the comorbid effect of depression. The origin (pre-existing risk factor *versus* stress-induced) of hippocampal atrophy in PTSD remains elusive (Admon et al., 2013; Gilbertson et al., 2002; Pitman et al., 2012; Szeszko et al., 2018). The relationship between intrusion symptoms and CA1 atrophy, whether pre-existing or induced by stress, is consistent with a dysregulation of the neural mechanisms that restore memory traces (i.e. pattern completion (Carr et al., 2010)). Such dysregulation could

promote recurrent, involuntarily and disinhibited reactivations of the traumatic memory from reminder cue (Besnard & Sahay, 2016). Conversely, the strong distressing and fear response that comes with recurrent re-experiencing of the trauma, might also contribute to stress-induced hippocampal damage in CA1, through an hyperactivity of the stress response (Southwick, 1993) or an hypersensitivity of glucocorticoid receptors (Szeszko et al., 2018). In line with this idea, preservation of CA1 integrity was associated with enhanced mnemonic control capacities over intrusive memory, reflected by greater frontally-mediated down-regulation of hippocampal activity during an experimental model of memory suppression (Mary et al., in press). This effect, however, was only observed in resilient individuals (PTSD-) and not in PTSD+ or non-exposed, suggesting that the capacity to stop effectively the retrieval of unwanted and intrusive memories could foster better recovery from the trauma, limiting stress-induced alterations in CA1. Interestingly, animal models proposes that excessive and repeated stress does not only damage dendritic branching in CA1, but also GABAergic interneurons (Czéh et al., 2015b; Gould, 2007; Hu et al., 2010; McEwen et al., 2016), a neurotransmitter that mediates memory control mechanisms (Schmitz, Correia, Ferreira, Prescott, & Anderson, 2017) but also regulate precise activity synchronization across hippocampal subfields (Sik et al., 1994), a fundamental process for pattern completion.

Alteration of CA2-3/DG in PTSD+, however, could not be disambiguated from the effect of depression. The comorbidity of minimal depression symptoms also affected CA2-3/DG subfields in PTSD-. Major depressive disorder is indeed associated with smaller DG volume and fewer granule neurons in this region (Boldrini et al., 2013; Huang et al., 2013), an alteration which could be linked to a reduction of neurogenesis (Miller & Hen, 2015; R. M. Thomas & Peterson, 2003) (although CA1 atrophy has also been linked to depression in PTSD population in a recent report (Salminen et al., 2019)). Although the pathogenic

mechanisms underlying CA2-3/DG alterations may result from the combined effects of exposure to traumatic stress and depression, we also observed that alterations of CA2-3/DG subfields in PTSD+ were associated with behavioral avoidance and hyperarousal. This finding resonates well with the proposed role of CA3 and DG in pattern separation, a mechanism that reduces interferences between new and old memory traces (Besnard & Sahay, 2016; Yassa & Stark, 2011). Alteration of this mechanism could affect the capacity to discriminate novel and safe experience from traumatic memory, and foster the generalization of threat that result in the manifestation of hyperarousal symptoms (Kheirbek et al., 2012; Liberzon & Abelson, 2016) or avoidance behaviors (Grupe et al., 2019).

Limitations and strengths

The cross-sectional and correlational nature of this study does not provide insight into the origin (pre-existing *versus* stress-induced) of the observed hippocampal alterations seen in PTSD. Yet, these alterations occur in the same neurobiological system whose integrity in resilient individuals is promoted by the controlled regulation of intrusive memories, shedding lights on the brain mechanisms that promote positive adaptation in the aftermath of a trauma. The short delay between the traumatic event and brain imaging (< 18 months) may be a source of potential differences with previous or futures studies which usually includes participants several years after the trauma. Due the proximity of the hippocampus to main arteries and the sensitivity of this imaging sequence, many participants had to be discarded because of motion artifacts (see eMethod 2 in the supplement). Although high exclusion rate has already been reported in hippocampal subfield studies (Yushkevich, Pluta, et al., 2015), this may constitute another limitation of this study. Finally, the present sample does not reflect chronic and multiple-trauma PTSD. Although this may question the generalization of our findings, our study provides a unique opportunity to observe resilient and traumatic

hippocampal phenotypes amongst individuals exposed to the same acute and unique severe traumatic event.

Perspectives

The present findings have potential implications for the treatment of PTSD following exposure to important level of trauma. In line with current gold-standard treatment and international guidelines which largely focus on treating the trauma to reduce its distressing impact (Yehuda et al., 2015), reducing re-experiencing of the traumatic event as early as possible may prevent from further atrophy of CA1. However, fear-based models of therapy do not fully address all the symptoms and treat adequately all patients (Yehuda et al., 2016). Our findings suggest that treatments articulated around protective and resilience factors could be beneficial to the hippocampus and complement existing ones. Co-occurrence of PTSD and depression symptoms may have a catalytic effect on functional impairment (Blanchard et al., 1998) and increase atrophy in the DG and surrounding regions. Pre-emptive monitoring and treatment of depression symptoms following trauma could be beneficial to limit its catalytic effect in trauma-exposed populations (with or without PTSD diagnosis).

References

- Admon, R., Leykin, D., Lubin, G., Engert, V., Andrews, J., Pruessner, J., & Hendler, T. (2013). Stress-induced reduction in hippocampal volume and connectivity with the ventromedial prefrontal cortex are related to maladaptive responses to stressful military service. *Human Brain Mapping, 34*(11), 2808-2816. <https://doi.org/10.1002/hbm.22100>
- Ahmed-Leitao, F., Rosenstein, D., Marx, M., Young, S., Korte, K., & Seedat, S. (2019). Posttraumatic stress disorder, social anxiety disorder and childhood trauma : Differences in hippocampal subfield volume. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 284*, 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2018.12.015>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing.
- Anderson, M. C., & Green, C. (2001). Suppressing unwanted memories by executive control. *Nature, 410*(6826), 366. <https://doi.org/10.1038/35066572>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, Texas: Psychological Corporation.
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate : A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological), 57*(1), 289-300.
- Benoit, R. G., & Anderson, M. C. (2012). Opposing mechanisms support the voluntary forgetting of unwanted memories. *Neuron, 76*(2), 450-460. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.07.025>

- Benoit, R. G., Hulbert, J. C., Huddleston, E., & Anderson, M. C. (2015). Adaptive top-down suppression of hippocampal activity and the purging of intrusive memories from consciousness. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(1), 96-111. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00696
- Besnard, A., & Sahay, A. (2016). Adult Hippocampal Neurogenesis, Fear Generalization, and Stress. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 24-44. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.167>
- Blanchard, E. B., Buckley, T. C., Hickling, E. J., & Taylor, A. E. (1998). Posttraumatic stress disorder and comorbid major depression : Is the correlation an illusion? *Journal of Anxiety Disorders*, 12(1), 21-37. [https://doi.org/10.1016/s0887-6185\(97\)00047-9](https://doi.org/10.1016/s0887-6185(97)00047-9)
- Blevins, C. A., Weathers, F. W., Davis, M. T., Witte, T. K., & Domino, J. L. (2015). The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5) : Development and Initial Psychometric Evaluation. *Journal of Traumatic Stress*, 28(6), 489-498. <https://doi.org/10.1002/jts.22059>
- Boldrini, M., Santiago, A. N., Hen, R., Dwork, A. J., Rosoklija, G. B., Tamir, H., ... John Mann, J. (2013). Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(6), 1068-1077. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.5>
- Brancu, M., Mann-Wrobel, M., Beckham, J. C., Wagner, H. R., Elliott, A., Robbins, A. T., ... Runnals, J. J. (2016). Subthreshold posttraumatic stress disorder : A meta-analytic review of DSM-IV prevalence and a proposed DSM-5 approach to measurement.

- Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, 8(2), 222-232.
<https://doi.org/10.1037/tra0000078>
- Brewin, C. R. (2018). Memory and Forgetting. *Current Psychiatry Reports*, 20(10), 87.
<https://doi.org/10.1007/s11920-018-0950-7>
- Carr, V. A., Rissman, J., & Wagner, A. D. (2010). Imaging the human medial temporal lobe with high-resolution fMRI. *Neuron*, 65(3), 298-308.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.12.022>
- Catarino, A., Küpper, C. S., Werner-Seidler, A., Dalgleish, T., & Anderson, M. C. (2015). Failing to Forget. *Psychological Science*, 26(5), 604-616.
<https://doi.org/10.1177/0956797615569889>
- Chen, L. W., Sun, D., Davis, S. L., Haswell, C. C., Dennis, E. L., Swanson, C. A., ... Morey, R. A. (2018). Smaller hippocampal CA1 subfield volume in posttraumatic stress disorder. *Depression and Anxiety*, 35(11), 1018-1029.
<https://doi.org/10.1002/da.22833>
- Czéh, B., Varga, Z. K. K., Henningsen, K., Kovács, G. L., Miseta, A., & Wiborg, O. (2015). Chronic stress reduces the number of GABAergic interneurons in the adult rat hippocampus, dorsal-ventral and region-specific differences. *Hippocampus*, 25(3), 393-405. <https://doi.org/10.1002/hipo.22382>
- de Flores, R., la Joie, R., Landeau, B., Perrotin, A., Mézenge, F., de la Sayette, V., ... Chételat, G. (2015). Effects of age and Alzheimer's disease on hippocampal subfields. *Human Brain Mapping*, 36(2), 463-474. <https://doi.org/10.1002/hbm.22640>

- Duvernoy, H. (2005). *The Human Hippocampus : Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI*. Berlin: Springer-Verlag.
- Fenster, R. J., Lebois, L. A. M., Ressler, K. J., & Suh, J. (2018). Brain circuit dysfunction in post-traumatic stress disorder : From mouse to man. *Nature reviews. Neuroscience*, *19*(9), 535-551. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0039-7>
- Foa, E. B., Keane, T. M., Friedman, M. J., & Cohen, J. A. (2009). *Effective treatments for PTSD : Practice guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies, 2nd ed.* New York, NY, US: Guilford Press.
- Gagnepain, P., Henson, R. N., & Anderson, M. C. (2014). Suppressing unwanted memories reduces their unconscious influence via targeted cortical inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(13), E1310-E1319. <https://doi.org/10.1073/pnas.1311468111>
- Gagnepain, P., Hulbert, J., & Anderson, M. C. (2017). Parallel Regulation of Memory and Emotion Supports the Suppression of Intrusive Memories. *The Journal of Neuroscience*, *37*(27), 6423-6441. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2732-16.2017>
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature neuroscience*, *5*(11), 1242-1247. <https://doi.org/10.1038/nn958>
- Gould, E. (2007). Structural plasticity. In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss, & J. O'Keefe (Éd.), *The hippocampus book* (p. 321-341). New York: Oxford University Press.

- Grupe, D. W., Hushek, B. A., Davis, K., Schoen, A. J., Wielgosz, J., Nitschke, J. B., & Davidson, R. J. (2019). Elevated perceived threat is associated with reduced hippocampal volume in combat veterans. *Scientific Reports*, 9. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51533-x>
- Hayes, J. P., Hayes, S., Miller, D. R., Lafleche, G., Logue, M. W., & Verfaellie, M. (2017). Automated measurement of hippocampal subfields in PTSD: Evidence for smaller dentate gyrus volume. *Journal of Psychiatric Research*, 95, 247-252. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.09.007>
- Heine, V. M., Maslam, S., Zareno, J., Joëls, M., & Lucassen, P. J. (2004). Suppressed proliferation and apoptotic changes in the rat dentate gyrus after acute and chronic stress are reversible. *The European Journal of Neuroscience*, 19(1), 131-144.
- Hu, W., Zhang, M., Czéh, B., Flügge, G., & Zhang, W. (2010). Stress Impairs GABAergic Network Function in the Hippocampus by Activating Nongenomic Glucocorticoid Receptors and Affecting the Integrity of the Parvalbumin-Expressing Neuronal Network. *Neuropsychopharmacology*, 35(8), 1693-1707. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.31>
- Huang, Y., Coupland, N. J., Lebel, R. M., Carter, R., Seres, P., Wilman, A. H., & Malykhin, N. V. (2013). Structural Changes in Hippocampal Subfields in Major Depressive Disorder: A High-Field Magnetic Resonance Imaging Study. *Biological Psychiatry*, 74(1), 62-68. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.005>
- Hulbert, J. C., & Anderson, M. C. (2018). What Doesn't Kill You Makes You Stronger: Psychological Trauma and Its Relationship to Enhanced Memory Control. *Journal of*

Experimental Psychology. General, 147(12), 1931-1949.

<https://doi.org/10.1037/xge0000461>

Iglesias, J. E., Augustinack, J. C., Nguyen, K., Player, C. M., Player, A., Wright, M., ... Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *NeuroImage*, 115, 117-137. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.042>

Kalisch, R., Baker, D. G., Basten, U., Boks, M. P., Bonanno, G. A., Brummelman, E., ... Kleim, B. (2017). The resilience framework as a strategy to combat stress-related disorders. *Nature Human Behaviour*, 1(11), 784-790. <https://doi.org/10.1038/s41562-017-0200-8>

Kheirbek, M. A., Klemenhagen, K. C., Sahay, A., & Hen, R. (2012). Neurogenesis and generalization: A new approach to stratify and treat anxiety disorders. *Nature neuroscience*, 15(12), 1613-1620. <https://doi.org/10.1038/nn.3262>

La Joie, R., Fouquet, M., Mézenge, F., Landeau, B., Villain, N., Mevel, K., ... Chételat, G. (2010). Differential effect of age on hippocampal subfields assessed using a new high-resolution 3T MR sequence. *NeuroImage*, 53(2), 506-514. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.024>

Legleye, S., Karila, L., Beck, F., & Reynaud, M. (2007). Validation of the CAST, a general population Cannabis Abuse Screening Test. *Journal of Substance Use*, 12(4), 233-242. <https://doi.org/10.1080/14659890701476532>

- Levy, B. H., & Tasker, J. G. (2012). Synaptic regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and its modulation by glucocorticoids and stress. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fncel.2012.00024>
- Levy, B. J., & Anderson, M. C. (2012). Purging of Memories from Conscious Awareness Tracked in the Human Brain. *The Journal of Neuroscience*, 32(47), 16785–16794. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2640-12.2012>
- Liberzon, I., & Abelson, J. L. (2016). Context Processing and the Neurobiology of Post-Traumatic Stress Disorder. *Neuron*, 92(1), 14–30. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.039>
- Liu, H., Petukhova, M. V., Sampson, N. A., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Andrade, L. H., ... Kessler, R. C. (2017). Association of DSM-IV Posttraumatic Stress Disorder With Traumatic Experience Type and History in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA psychiatry*, 74(3), 270–281. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3783>
- Logue, M. W., van Rooij, S. J. H., Dennis, E. L., Davis, S. L., Hayes, J. P., Stevens, J. S., ... Morey, R. A. (2018). Smaller Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder : A Multisite ENIGMA-PGC Study: Subcortical Volumetry Results From Posttraumatic Stress Disorder Consortia. *Biological psychiatry*, 83(3), 244–253. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.09.006>
- Mary, A., Dayan, J., Leone, G., Postel, C., Fraisse, F., Malle, C., ... Gagnepain, P. (in press). Resilience after trauma : The role of memory suppression. *Science*.

- McEwen, B. S., Bowles, N. P., Gray, J. D., Hill, M. N., Hunter, R. G., Karatsoreos, I. N., & Nasca, C. (2015). Mechanisms of stress in the brain. *Nature neuroscience*, *18*(10), 1353-1363. <https://doi.org/10.1038/nn.4086>
- McEwen, B. S., Nasca, C., & Gray, J. D. (2016). Stress Effects on Neuronal Structure : Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology*, *41*(1), 3-23. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.171>
- Meng, L., Jiang, J., Jin, C., Liu, J., Zhao, Y., Wang, W., ... Gong, Q. (2016). Trauma-specific Grey Matter Alterations in PTSD. *Scientific Reports*, *6*(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/srep33748>
- Miller, B. R., & Hen, R. (2015). The current state of the neurogenic theory of depression and anxiety. *Current opinion in neurobiology*, *0*, 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.08.012>
- Mueller, S. G., Ng, P., Neylan, T., Mackin, S., Wolkowitz, O., Mellon, S., ... Weiner, M. W. (2015). Evidence for disrupted gray matter structural connectivity in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *234*(2), 194-201. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.09.006>
- O'Doherty, D. C. M., Chitty, K. M., Saddiqui, S., Bennett, M. R., & Lagopoulos, J. (2015). A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, *232*(1), 1-33. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.01.002>

- Ortiz, J. B., & Conrad, C. D. (2018). The impact from the aftermath of chronic stress on hippocampal structure and function: Is there a recovery? *Frontiers in Neuroendocrinology*, *49*, 114-123. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.02.005>
- Pernet, C. R., Wilcox, R., & Rousselet, G. A. (2013). Robust Correlation Analyses: False Positive and Power Validation Using a New Open Source Matlab Toolbox. *Frontiers in Psychology*, *3*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00606>
- Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., ... Liberzon, I. (2012). Biological Studies of Posttraumatic Stress Disorder. *Nature reviews. Neuroscience*, *13*(11), 769-787. <https://doi.org/10.1038/nrn3339>
- Quidé, Y., Andersson, F., Dufour-Rainfray, D., Descriaud, C., Brizard, B., Gissot, V., ... El-Hage, W. (2018). Smaller hippocampal volume following sexual assault in women is associated with post-traumatic stress disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *138*(4), 312-324. <https://doi.org/10.1111/acps.12920>
- Salminen, L. E., Sämann, P. G., Zheng, Y., Dennis, E. L., Clarke-Rubright, E. K., Jahanshad, N., ... Group, for the E.-P.-P. W. (2019). Hippocampal subfield volumes are uniquely affected in PTSD and depression: International analysis of 31 cohorts from the PGC-ENIGMA PTSD Working Group. *BioRxiv*, 739094. <https://doi.org/10.1101/739094>
- Sapolsky, R. M. (1996). Why Stress Is Bad for Your Brain. *Science*, *273*(5276), 749-750. <https://doi.org/10.1126/science.273.5276.749>
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., de la Fuente, J. R., & Grant, M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol

- Consumption--II. *Addiction* (Abingdon, England), 88(6), 791-804.
<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x>
- Schmitz, T. W., Correia, M. M., Ferreira, C. S., Prescott, A. P., & Anderson, M. C. (2017). Hippocampal GABA enables inhibitory control over unwanted thoughts., Hippocampal GABA enables inhibitory control over unwanted thoughts. *Nature Communications*, *Nature Communications*, 8, 8(1), 1311-1311.
<https://doi.org/10.1038/s41467-017-00956-z>, [10.1038/s41467-017-00956-z](https://doi.org/10.1038/s41467-017-00956-z)
- Schoenfeld, T. J., McCausland, H. C., Morris, H. D., Padmanaban, V., & Cameron, H. A. (2017). Stress and Loss of Adult Neurogenesis Differentially Reduce Hippocampal Volume. *Biological Psychiatry*, 82(12), 914-923.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.05.013>
- Sik, A., Ylinen, A., Penttonen, M., & Buzsaki, G. (1994). Inhibitory CA1-CA3-hilar region feedback in the hippocampus. *Science*, 265(5179), 1722-1724.
<https://doi.org/10.1126/science.8085161>
- Small, S. A., Schobel, S. A., Buxton, R. B., Witter, M. P., & Barnes, C. A. (2011). A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(10), 585-601. <https://doi.org/10.1038/nrn3085>
- Sousa, N., Lukoyanov, N. V., Madeira, M. D., Almeida, O. F. X., & Paula-Barbosa, M. M. (2000). Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience*, 97(2), 253-266. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00050-6](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00050-6)

- Southwick, S. M. (1993). Abnormal Noradrenergic Function in Posttraumatic Stress Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 50(4), 266. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820160036003>
- Stedte-Schmiedgen, S., Kirschbaum, C., Alexander, N., & Stalder, T. (2016). An integrative model linking traumatization, cortisol dysregulation and posttraumatic stress disorder : Insight from recent hair cortisol findings. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 69, 124-135. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.015>
- Sullivan, D. R., Marx, B., Chen, M. S., Depue, B. E., Hayes, S. M., & Hayes, J. P. (2019). Behavioral and neural correlates of memory suppression in PTSD. *Journal of Psychiatric Research*, 112, 30-37. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.02.015>
- Szeszko, P. R., Lehrner, A., & Yehuda, R. (2018). Glucocorticoids and Hippocampal Structure and Function in PTSD: *Harvard Review of Psychiatry*, 26(3), 142-157. <https://doi.org/10.1097/HRP.000000000000188>
- Thomas, R. M., & Peterson, D. A. (2003). A Neurogenic Theory of Depression Gains Momentum. *Molecular Interventions*, 3(8), 441. <https://doi.org/10.1124/mi.3.8.441>
- van Rooij, S. J. H., Kennis, M., Sjouwerman, R., van den Heuvel, M. P., Kahn, R. S., & Geuze, E. (2015). Smaller hippocampal volume as a vulnerability factor for the persistence of post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine*, 45(13), 2737-2746. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000707>
- Wang, Z., Neylan, T. C., Mueller, S. G., Lenoci, M., Truran, D., Marmar, C. R., ... Schuff, N. (2010). Magnetic Resonance Imaging of Hippocampal Subfields in Posttraumatic

- Stress Disorder. *Archives of general psychiatry*, 67(3), 296-303.
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.205>
- Wisse, Laura E. M., Biessels, G. J., & Geerlings, M. I. (2014). A Critical Appraisal of the Hippocampal Subfield Segmentation Package in FreeSurfer. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 261. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00261>
- Wisse, L.E.M., Kuijf, H. J., Honingh, A. M., Wang, H., Pluta, J. B., Das, S. R., ... Geerlings, M. I. (2016). Automated Hippocampal Subfield Segmentation at 7T MRI. *American Journal of Neuroradiology*, 37(6), 1050-1057. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4659>
- Yassa, M. A., & Stark, C. E. L. (2011). Pattern separation in the hippocampus. *Trends in Neurosciences*, 34(10), 515-525. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.006>
- Yehuda, R., Hoge, C. W., McFarlane, A. C., Vermetten, E., Lanius, R. A., Nievergelt, C. M., ... Hyman, S. E. (2015). Post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews. Disease Primers*, 1, 15057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.57>
- Yehuda, R., Spiegel, D., Southwick, S., Davis, L. L., Neylan, T. C., & Krystal, J. H. (2016). What I have changed my mind about and why. *European Journal of Psychotraumatology*, 7, 33768. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v7.33768>
- Yushkevich, P. A., Pluta, J. B., Wang, H., Xie, L., Ding, S.-L., Gertje, E. C., ... Wolk, D. A. (2015). Automated volumetry and regional thickness analysis of hippocampal subfields and medial temporal cortical structures in mild cognitive impairment. *Human Brain Mapping*, 36(1), 258-287. <https://doi.org/10.1002/hbm.22627>

Acknowledgement

We would like to thank all the persons who participated in this study and the associations of victims who have supported this project. We are also thankful to the medical doctors, psychologists, technicians and administrative staff at U1077 (Caen), at “Programme 13-Novembre” in Paris, at INSERM Délégation Régionale Nord-Ouest (Lille), and at INSERM Pôle de Recherche Clinique, for their help for the organization of the protocol and data acquisition. Funding: This study was funded by the French Commissariat-General for investment (CGI) via the National Research Agency (ANR) and the “Programme d’investissement pour l’Avenir (PIA)”. The study was realized in the framework of the “Programme 13-Novembre” (EQUIPEX Matrice) headed by D.P. and F.E. This program is sponsored scientifically by the CNRS and INSERM, supported administratively by HESAM Université and brings together 35 partners (see www.memoire13novembre.fr). Author contributions: J.D., D.P., F.E. and P.G. designed the study; J.D., D.P., F.E. and P.G. obtained the financial support. A.M., C.P., T.V. performed the data acquisition; F.F. managed and coordinated the research activity planning and execution. F.V. and V.L.S. supervised MRI data collection on Human participants and medical interviews. V.L.S. supervised the medical aspects of the study and J.D. supervised SCID interviews and psychiatric examinations. C.P. and P.G. analyzed the hippocampal data and wrote the original draft. All the authors reviewed and edited the manuscript. Competing interests: Authors declare no competing interests. P.G., C.P., and F.E had full access to all the data in the study and take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Supplementary Online Content

Hippocampal subfields alterations in terrorist attack survivors with post-traumatic stress disorder

Charlotte Postel, Alison Mary, Jacques Dayan, Florence Fraisse, Thomas Vallée, Bérengère Guillery-Girard, Fausto Viader, Vincent de la Sayette, Denis Peschanski, Francis Eustache, Pierre Gagnepain. Hippocampal subfields alterations in terrorist attack survivors. *Submitted to JAMA Psychiatry*.

eMethod 1. Full and partial diagnostic of PTSD

eMethod 2. Description of exclusions

eMethod 3. Memory control task (Think/No-Think) and fMRI connectivity analysis

eMethod 4. Creation of the ASHS atlas package

eAppendix 1. Whole-hippocampus analysis

eTable 1. Demographic and clinical characteristic of the participants included in the ASHS atlas package

eTable 2. ASHS segmentation accuracy.

eTable 3. Mean and standard deviations (S.D.) of raw hippocampal volumes (mm³) and parahippocampal subregions.

eTable 4. Full statistic report of the relationship between hippocampal subfield volumes and PCL/BDI scores

eMethod 1. Full and partial diagnostic of PTSD

Participants were diagnosed with PTSD in its partial form ($n = 23$) if they had re-experiencing symptoms (criterion B), with persistence of the symptoms superior to one month (criterion F) that caused significant distress and functional impairment (criterion G). For this partial form, more than 80 % of the individuals also suffered from two other symptoms criterion (i.e. avoidance – C, negative alterations in cognition and mood – D, or hyperarousal - E). Subthreshold (also referred as partial or subsyndromal) PTSD has been associated with clinically significant psychological, social and functional impairments (for a review, see (Brancu et al., 2016)). Although participants with a partial PTSD profile did not meet the full clinical symptoms of PTSD, the intrusive symptoms identified in each participant caused a significant distress that may be associated with significant levels of social and work morbidity comparable to full PTSD (Zlotnick et al., 2002). The concept of subthreshold (partial or subsyndromal) PTSD suggests that an individual may still display significant clinical impairment (Cukor et al., 2010; Mota et al., 2016; Zhang et al., 2004), especially in relation to the re-experiencing and intrusive symptoms while not meeting full criteria for either avoidance or hyperarousal symptoms (Blanchard et al., 1996; Pietrzak et al., 2012). Therefore, trauma-exposed participants with full ($n=30$) and partial PTSD ($n=23$) profiles were grouped together for the purpose of statistical analyses in one unique clinical group referred to as the PTSD group.

eMethod 2. Description of exclusions

Exclusions were due to the following reasons: no acquisition of T2 images ($n=7$), artefacts on the T1 images ($n=4$), motion artefacts on the T2 images (anatomical landmarks used for

segmentation not visible, $n=27$), misplacement of the saturation band on the T2 images ($n=7$), and non-respect of inclusion criteria in exposed participants ($n=7$; 6 met the criteria for the re-experiencing symptoms but without the presence of other symptom categories, including functional impairment, i.e. criterion G, and 1 was not actually exposed to the attacks, i.e. criterion A).

eMethod 3. Memory control task (Think/No-Think) and fMRI connectivity analysis

We described briefly here the TNT task and the analysis of effective connectivity reported in a recent study (Mary et al., in press). More details on this procedure can be found in Mary et al. (in press). Before fMRI acquisition, participants intensively learned 72 French neutral word-object pairs. This overtraining procedure was intended to ensure that the word cue would automatically trigger the retrieval of the associated object. We recorded fMRI activity during the Think/No-Think task. During this task, if the word cue was presented in green (Think condition), participants had to visualize and recall the associated object with the most possible details. However, if the word was written in red, the participants tried to stop the memory of the object from entering awareness and maintain their attention on the word cue (No-Think condition). If the object came to mind anyway during suppression attempts, they were asked to push it out of mind and to report after the end of the trial that the reminder elicited awareness of its paired object (Levy & Anderson, 2012), allowing us to isolate when No-Think trials triggered intrusions.

We then used Dynamic causal modelling (DCM) (Friston et al., 2003) to analyze separately top-down and bottom-up influences during attempts to downregulate intrusive memory.

Because DCM is limited to a restricted number of nodes, we designed simple 4 nodes DCM models to study the change in connectivity associated with memory suppression. We used the right anterior MFG as the reflect of the control systems, and the right rostral hippocampus, parahippocampal cortex, and precuneus as representative nodes of the memory systems (see Mary et al. (in press) for an exact definition of these regions). We estimated 7 models reflecting possible combinations of modulators between anterior MFG and memory targets. These models included a modulator acting on both bottom-up and top-down connections. However, given that we were primarily interested on whether the regulation of mnemonic activity during inhibitory control is related to the preservation/alteration of hippocampal subfields volumes, we focused here on top-down connection between the right MFG and hippocampus. The modulator acting on this connection reflected the difference in coupling between intrusion and non-intrusion trials. Thus, negative coupling parameters in this analysis would reflect an increase in the top-down regulation of intrusive memories consistent with a inhibitory influence. Note that, due to technical, behavioral issues, or image artefacts, effective connectivity analysis of TNT data could be performed on 140 out of 148 participants (non-exposed group: n=55; PTSD- group: n=35; PTSD+ group: n=50).

eMethod 4. Creation of the ASHS atlas package

We first manually segmented 22 subjects (7 healthy controls, 7 PTSD – and 8 PTSD +, similar in age, sex and education level between groups, see eTable 1). Hippocampal subfields were manually delineated following the procedure developed in our laboratory (de Flores et al., 2015; La Joie et al., 2010; Postel et al., 2019) using ITK-snap software (version 3.6.0, Yushkevich et al., 2006). From the most anterior part of the hippocampus to the apparition of

colliculi, the hippocampus was segmented into three areas: (1) Subiculum, (2) CA1, and (3) a region combining CA2, CA3 and the DG (“CA2-3/DG”). The accurate and reliable segmentation of each individual subfield CA2, CA3 and DG is unreliable and difficult due to the absence of useful anatomical landmarks and the limited size of CA2 and CA3 (de Flores et al., 2015; La Joie et al., 2010). Hence, CA2, CA3 and DG are combined in a unique region termed “CA2-3/DG”. Moreover, because it is particularly difficult to differentiate the subfields in the tail of the hippocampus, the most posterior part of the hippocampus (posterior to the colliculi) was also segmented into one single region called the “tail”. The volume of the whole hippocampus corresponds to the sum of the four segmented sub-regions (subiculum, CA1, CA2-3/DG, tail). Segmentation of surrounding entorhinal cortex (ERC), perirhinal cortex (PRC) and parahippocampal cortex (PHC) were also included in this atlas (segmentation protocol : Berron et al., 2017). Segmentation outcome of the parahippocampal gyrus goes beyond the scope of the current paper, and is not reported in the main text. Manual delineations were all performed by an expert rater (C.P.), blind to any information concerning the clinical status of the participants.

ASHS accuracy was assessed using cross-validations. ASHS automated segmentations of the 22 images (outputs of the leave-one-out cross-validations) and the corresponding manual segmentations were compared using Dice Similarity Coefficient (DSC) (see eTable 2). The general DSC (GDSC) was 0.86 for each hemisphere. Mean overlap measures were superior to 0.82 for hippocampal subfields and 0.74 for all the regions of the parahippocampal gyrus in the all subsample. DSCs did not significantly differ between groups (group effect tested for each region with ANOVA: $p > 0.05$).

eAppendix 1. Whole hippocampus analysis

We first compared exposed individuals with (+) PTSD to those exposed without (-) developing PTSD, as well as non-exposed individuals. We used an ANCOVA controlling for sex, age, education level, intra-cranial volume and type of exposure (see Methods). This analysis confirmed the existence of a smaller hippocampal volume in PTSD+ compared to both PTSD- ($t(83)=2.23$, $p=0.014$; 95% CI [22.5 147.5]) and non-exposed ($t(103)=3.99$, $p<0.001$; 95% CI [85.8 220.4]) groups. This alteration was also observed when the left ($t(103)=4.03$, $pFDR=0.001$; 95% CI [90.5 222.7]) and right ($t(103)=3.72$, $p=0.0016$, $pFDR=0.029$; 95% CI [79.1 216]) hippocampus were tested in isolation with respect to non-exposed group. Compared to PTSD-, this was effect was also significant in the left hippocampus ($t(83)=2.68$, $pFDR=0.0088$; 95% CI [39.2 162.6]) and marginal in the right ($t(83)=1.65$, $pFDR=0.051$; 95% CI [0.34 135.9]). Note that no between-groups differences were observed between the left and right hippocampus.

eTable 1. Demographic and clinical characteristic of the participants whom images were included in the atlas package

	Non-Exp. (n=7)		PTSD - (n=7)		PTSD + (n=8)	
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
Sex F/M	4/3	-	3/4	-	4/4	-
Age	34.43	11.80	35.43	11.07	36	10.29
Education	7.29	1.25	8.43	1.62	6.63	1.60
PCL total score	3.86	3.80	15.43	9.22	41.25	11.76

eTable 2. ASHS segmentation accuracy.

		All (n=22)		Non-exp. (n=7)		PTSD- (n=7)		PTSD+ (n=8)	
		Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
Generalized DSC	L	0.86	0.02	0.86	0.01	0.87	0.01	0.86	0.02
	R	0.86	0.02	0.87	0.02	0.86	0.02	0.86	0.02
CA1	L	0.82	0.03	0.84	0.02	0.83	0.04	0.82	0.02
	R	0.83	0.03	0.81	0.04	0.81	0.02	0.82	0.04
CA2-3/DG	L	0.89	0.02	0.90	0.02	0.89	0.03	0.88	0.02
	R	0.89	0.02	0.89	0.02	0.89	0.02	0.89	0.03
Subiculum	L	0.82	0.02	0.83	0.02	0.82	0.03	0.83	0.01
	R	0.82	0.03	0.82	0.03	0.81	0.02	0.81	0.03
HPC	L	0.92	0.01	0.92	0.01	0.92	0.01	0.92	0.01
	R	0.91	0.01	0.91	0.01	0.91	0.01	0.91	0.01
ERC	L	0.79	0.04	0.78	0.03	0.78	0.03	0.79	0.05
	R	0.78	0.04	0.78	0.03	0.78	0.05	0.79	0.04
PRC	L	0.77	0.06	0.77	0.05	0.76	0.06	0.76	0.07
	R	0.77	0.06	0.77	0.07	0.76	0.06	0.78	0.04
PHC	L	0.79	0.07	0.76	0.07	0.78	0.09	0.79	0.06
	R	0.74	0.09	0.79	0.05	0.75	0.09	0.71	0.10

ASHS segmentation accuracy (with respect to manual segmentation) was measured using a generalized and region-wise Dice Similarity Coefficient (DSC) across the all subsample or specifically for each group of non-exposed (Non-exp.), Trauma-exposed without PTSD (PTSD-) and trauma-exposed with PTSD (PTSD+). HPC = whole-hippocampus. ERC = Entorhinal cortex. PRC = perirhinal cortex. PHC = parahippocampal cortex. L = left hemisphere. R = right hemisphere.

eTable 3. Mean and standard deviations (S.D.) of raw hippocampal volumes (mm³) and parahippocampal subregions.

		Non-exposed (n=56)		PTSD- (n=39)		PTSD+ (n=53)	
		Mean	S.D.	Mean	S.D.	Mean	S.D.
CA1	L	808.27	128.07	825.43	97.87	765.17	110.01
	R	845.60	146.21	861.76	110.72	810.18	115.42
CA2-3/DG	L	966.36	126.35	977.00	110.92	901.20	116.15
	R	1045.94	129.99	1035.80	113.64	985.34	120.21
Subiculum	L	711.92	81.63	724.90	66.68	698.29	67.96
	R	681.52	81.96	692.48	71.65	669.02	59.36
Tail	L	398.50	68.85	394.86	74.51	388.14	55.94
	R	328.66	62.08	333.99	55.14	334.19	59.27
Hippocampus	L	2885.04	319.64	2922.15	251.10	2752.79	275.89
	R	2901.71	335.30	2924.04	276.73	2798.73	283.95
ERC	L	690.56	95.73	705.83	82.23	663.01	67.55
	R	725.00	109.61	722.09	89.47	685.40	65.91
PRC	L	1961.73	279.45	1907.61	256.62	1829.18	281.53
	R	1927.96	293.30	1840.05	316.23	1827.36	355.73
PHC	L	584.61	100.37	586.73	84.79	574.84	97.24
	R	440.51	64.06	472.14	104.98	432.11	79.94

HPC = whole-hippocampus. ERC = Entorhinal cortex. PRC = perirhinal cortex. PHC = parahippocampal cortex. L = left hemisphere. R = right hemisphere.

eTable 4. Full statistic report of the relationship between hippocampal subfield volumes and PCL/BDI scores

		PTSD +		PTSD-	
		CA1	CA2-3/DG	CA1	CA2-3/DG
Intrusion	$\beta_{standardized}$	-0.28	-0.08	0.26	-0.20
	T-statistic	-2.76	-0.67	1.48	-1.01
	p-FDR	0.021	0.27	0.37	0.20
	95% CI	[-0.46 -0.14]	[-0.29 0.1]	[-0.02 0.56]	[-0.59 0.23]
Avoidance	$\beta_{standardized}$	-0.22	-0.38	-0.004	-0.25
	T-statistic	-1.70	-2.90	-0.02	-1.16
	p-FDR	0.12	0.015	0.49	0.20
	95% CI	[-0.48 0.07]	[-0.63 -0.10]	[-0.52 0.47]	[-0.64 0.15]
Cognitive and mood alteration	$\beta_{standardized}$	0.12	0.09	0.004	-0.12
	T-statistic	0.86	0.62	0.02	-0.70
	p-FDR	0.25	0.27	0.49	0.24
	95% CI	[-0.11 0.38]	[-0.15 0.30]	[-0.35 0.33]	[-0.38 0.25]
Hyperarousal	$\beta_{standardized}$	-0.18	-0.26	0.05	-0.29
	T-statistic	-1.42	-2.054	0.28	-1.89
	p-FDR	0.13	0.039	0.49	0.086
	95% CI	[-0.37 0.04]	[-0.52 -0.007]	[-0.20 0.37]	[-0.56 -0.03]
Depression	$\beta_{standardized}$	-0.02	-0.31	0.08	-0.40
	T-statistic	-0.21	-2.47	0.47	-2.60
	p-FDR	0.42	0.022	0.49	0.039
	95% CI	[-0.26 0.18]	[-0.53 -0.13]	[-0.25 0.44]	[-0.64 -0.13]

eReferences

- Berron, D., Vieweg, P., Hochkepler, A., Pluta, J. B., Ding, S.-L., Maass, A., ... Wisse, L. E. M. (2017). A protocol for manual segmentation of medial temporal lobe subregions in 7Tesla MRI. *NeuroImage: Clinical*, 15, 466-482. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.05.022>
- Blanchard, E. B., Hickling, E. J., Barton, K. A., Taylor, A. E., Loos, W. R., & Jones-Alexander, J. (1996). One-year prospective follow-up of motor vehicle accident victims. *Behaviour Research and Therapy*, 34(10), 775-786. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(96\)00038-1](https://doi.org/10.1016/0005-7967(96)00038-1)
- Branču, M., Mann-Wrobel, M., Beckham, J. C., Wagner, H. R., Elliott, A., Robbins, A. T., ... Runnals, J. J. (2016). Subthreshold posttraumatic stress disorder: A meta-analytic review of DSM-IV prevalence and a proposed DSM-5 approach to measurement. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, 8(2), 222-232. <https://doi.org/10.1037/tra0000078>
- Cukor, J., Wyka, K., Jayasinghe, N., & Difede, J. (2010). The nature and course of subthreshold PTSD. *Journal of Anxiety Disorders*, 24(8), 918-923. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2010.06.017>
- de Flores, R., la Joie, R., Landeau, B., Perrotin, A., Mézenge, F., de la Sayette, V., ... Chételat, G. (2015). Effects of age and Alzheimer's disease on hippocampal subfields. *Human Brain Mapping*, 36(2), 463-474. <https://doi.org/10.1002/hbm.22640>
- Friston, K. J., Harrison, L., & Penny, W. (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)

- La Joie, R., Fouquet, M., Mézenge, F., Landeau, B., Villain, N., Mevel, K., ... Chételat, G. (2010). Differential effect of age on hippocampal subfields assessed using a new high-resolution 3T MR sequence. *NeuroImage*, 53(2), 506-514. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.024>
- Levy, B. J., & Anderson, M. C. (2012). Purging of Memories from Conscious Awareness Tracked in the Human Brain. *The Journal of Neuroscience*, 32(47), 16785-16794. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2640-12.2012>
- Mary, A., Dayan, J., Leone, G., Postel, C., Fraisse, F., Malle, C., ... Gagnepain, P. (in press). Resilience after trauma : The role of memory suppression. *Science*.
- Mota, N. P., Tsai, J., Sareen, J., Marx, B. P., Wisco, B. E., Harpaz-Rotem, I., ... Pietrzak, R. H. (2016). High burden of subthreshold DSM-5 post-traumatic stress disorder in U.S. military veterans. *World Psychiatry*, 15(2), 185-186. <https://doi.org/10.1002/wps.20313>
- Pietrzak, R. H., Schechter, C. B., Bromet, E. J., Katz, C. L., Reissman, D. B., Ozbay, F., ... Southwick, S. M. (2012). The burden of full and subsyndromal posttraumatic stress disorder among police involved in the World Trade Center rescue and recovery effort. *Journal of Psychiatric Research*, 46(7), 835-842. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.03.011>
- Postel, C., Viard, A., André, C., Guénoilé, F., de Flores, R., Baleyte, J.-M., ... Guillery-Girard, B. (2019). Hippocampal subfields alterations in adolescents with post-traumatic stress disorder. *Human Brain Mapping*, 40(4), 1244-1252. <https://doi.org/10.1002/hbm.24443>

- Yushkevich, P. A., Piven, J., Hazlett, H. C., Smith, R. G., Ho, S., Gee, J. C., & Gerig, G. (2006). User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures : Significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage*, *31*(3), 1116-1128. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.015>
- Zhang, W., Ross, J., & Davidson, J. R. T. (2004). Social anxiety disorder in callers to the Anxiety Disorders Association of America. *Depression and Anxiety*, *20*(3), 101-106. <https://doi.org/10.1002/da.20020>
- Zlotnick, C., Franklin, C. L., & Zimmerman, M. (2002). Does « subthreshold » posttraumatic stress disorder have any clinical relevance? *Comprehensive Psychiatry*, *43*(6), 413-419. <https://doi.org/10.1053/comp.2002.35900>

3. Etude 3: Hippocampal subfields plasticity following post-traumatic stress disorder: a longitudinal study

3.1. Objectifs

Nous avons montré, précédemment, que des personnes souffrant d'un TSPT présentaient un volume plus petit des régions CA1 et CA2-3/DG, un an après avoir vécu un traumatisme psychique intense, les attentats terroristes du 13 novembre 2015. De plus, les personnes ayant un volume plus petit de CA2-3/DG avaient des symptômes plus importants d'évitement, d'hypervigilance et de dépression tandis qu'une altération de CA1 était liée à la sévérité des symptômes d'intrusions. Les régions hippocampiques étant hautement plastiques, Apfel et al. (2011) ont suggéré qu'une rémission des symptômes du TSPT pouvait être associée à une normalisation des volumes hippocampiques. Toutefois, cette hypothèse n'a pas encore été clairement démontrée. Ainsi, nous avons acquis une séquence IRM haute résolution ainsi que différentes données psychopathologiques chez cette même cohorte, 2 ans après la première acquisition, afin de déterminer si l'évolution des symptômes dans le temps pouvait être liée à un changement des volumes hippocampiques.

3.2. Matériels et Méthodes

Quarante-cinq personnes non-exposées et soixante-dix-neuf participants exposés (45 personnes diagnostiquées lors de la première acquisition avec un TSPT et 34 sans TSPT) ont passé un examen IRM (images pondérées en T2 haute résolution) à deux ans d'intervalle: un

premier, un an après les attentats du 13 novembre 2015 ; puis, 3 ans après cet évènement traumatique. Les sous-régions de l'hippocampe (CA1, CA2-3/DG, Subiculum et Tail) ont été segmentées de façon automatique avec le logiciel *ASHS* (Yushkevich, Pluta, et al., 2015), à partir de l'atlas package développé dans l'étude précédente. Les symptômes liés au TSPT ont été mesurés avec le PCL-5 (Blevins, Weathers, Davis, Witte, & Domino, 2015) et, ceux liés à la dépression ont été quantifiés au moyen de l'échelle BDI (Beck & Beck, 1972).

3.3. Synthèse des résultats

Les personnes ayant été diagnostiquées avec un TSPT au T1 présentent, en moyenne, une réduction entre les deux acquisitions des symptômes de reviviscence, d'hypervigilance, des altérations cognitives et de l'humeur, et des symptômes de dépression. Nous avons également pu remarquer, dans ce groupe, que le volume des régions hippocampiques n'évolue pas entre les deux acquisitions si on ne prend pas en compte l'évolution des symptômes. Toutefois, nos résultats ont pu mettre en évidence qu'un changement de volume des sous-régions hippocampiques CA1 et CA2-3/DG, entre les deux acquisitions, était lié à l'évolution des symptômes chez les personnes initialement TSPT. Les personnes TSPT (diagnostic à T1) qui ont une augmentation des symptômes de reviviscence entre les deux phases présentent une atrophie de CA1 plus sévère au T2. Nous pouvons supposer qu'un stress chronique, induit par le fait de revivre l'évènement traumatique de façon récurrente, pourrait altérer la structure de CA1. De plus, les personnes TSPT (à T1) qui présentent une augmentation du volume de CA1 entre les deux acquisitions, ont une réduction des symptômes de reviviscence entre les deux temps de cette étude. Cette région possède des capacités de plasticité structurale (Den Ouden et al., 2018; Gould, 2007; Ruan et al., 2006; Sousa et al., 2000). De ce fait, cette augmentation

de volume pourrait s'expliquer par des phénomènes de réarrangements synaptiques et dendritiques.

De plus, nous avons pu remarquer qu'un changement de volume de CA2-3/DG, entre les deux temps, était lié à l'évolution des symptômes de dépression chez les personnes initialement TSPT. Les participants présentant une augmentation des symptômes de dépression, entre le T1 et le T2, ont une atrophie plus importante de la région CA2-3/DG au T2. Ce résultat est cohérent avec plusieurs études suggérant un effet négatif de la pathologie (dépression) sur la structure hippocampique dans le temps (MacQueen et al., 2003; McKinnon et al., 2009). De plus, nous observons qu'une augmentation du volume de la région CA2-3/DG dans le temps est associée à une réduction des symptômes de dépression. La région CA2-3/DG est également plastique. Ainsi, la fonction de neurogénèse (présente dans le gyrus denté) ainsi que les capacités de remodelage synaptique et dendritique (Bessa et al., 2009; Boldrini et al., 2009, 2018; Gould, 2007; Heine et al., 2004; Sousa et al., 2000) pourraient contribuer à cette augmentation de volume.

3.4. Conclusion

Cette étude longitudinale démontre que les volumes des sous-régions de l'hippocampe ne sont pas statiques après l'apparition d'un TSPT et que ces volumes peuvent évoluer en fonction des symptômes. Une augmentation des volumes de CA1 et CA2-3/DG pourrait permettre de réduire, respectivement, les symptômes de reviviscence et de dépression. Ainsi, des thérapies ciblant la plasticité de ces régions hippocampiques pourraient permettre une meilleure rémission.

3.5. Valorisation

L'article relatif à ce travail est en cours de préparation.

Hippocampal subfields plasticity following post-traumatic stress disorder: a longitudinal study

Charlotte Postel¹, Jacques Dayan¹, Florence Fraisse¹, Thomas Vallée¹, Bérengère Guillery-Girard¹, Fausto Viader¹, Vincent de La Sayette¹, Denis Peschanski², Francis Eustache¹, Pierre Gagnepain^{1*}

¹ Normandie Univ, UNICAEN, PSL Research University, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France.

² Université Paris I Panthéon Sorbonne, HESAM Université, EHESS, CNRS, UMR8209, Paris, France.

*Corresponding author email: pierre.gagnepain@inserm.fr

Abstract

Alterations of the hippocampus, whether pre-existing or sequels of the trauma, could contribute to the development and maintenance of post-traumatic stress disorder (PTSD). We reported, in a previous study, smaller volumes of the regions CA1 and CA2-3/DG in terrorist' November 2015 Paris attacks survivors suffering from PTSD. As these regions are highly plastic, it was suggested that enhanced hippocampal plasticity, especially in CA1 subfield, a critical region for the reactivation of the traumatic engram, could promote PTSD recovery. To address this question, we collected high-resolution IRM images of the hippocampus in the same cohort, two years after this first assessment. 79 individuals, who were exposed to the November 2015 Paris attacks (45 initially diagnosed with PTSD one year after the attack and 34 without), participated in both time 1 and 2 assessments, as well as 45 non-exposed controls. Hippocampal subfields (CA1, CA2-3/DG, Subiculum, Tail) were automatically segmented using the software *ASHS*. PTSD participants with plastic CA1 subfield showed a reduction in traumatic re-experiencing over time. Moreover, plasticity of the CA2-3/DG region was also related to a reduction in depression symptoms severity. Hence, enhanced hippocampal (CA1 and CA2-3/DG) plasticity could promote positive adaptation on the aftermath of the trauma and potentially be targeted by therapies to reduce traumatic re-experiencing and comorbid depression in PTSD.

Introduction

Atrophy of the hippocampal region is often observed when individuals experience a severe trauma and go on to develop post-traumatic stress disorder (PTSD) (Logue et al., 2018; O'Doherty et al., 2015). Such atrophy, however, is not observed in resilient, yet exposed individuals, suggesting that alterations of this region play a central role in the development and maintenance of PTSD (Gilbertson et al., 2002; Logue et al., 2018; Pitman et al., 2012; S. J. H. van Rooij et al., 2015). However, the origin of these morphological changes in PTSD remains debated: hippocampal atrophy could be a pre-existing condition or result from pathological and neurotoxic processes following the trauma (Admon et al., 2013; Gao et al., 2014; Gilbertson et al., 2002; Rosso et al., 2017; Szeszko et al., 2018). One study (Gilbertson et al., 2002), realized in Humans with identical twins discordant for trauma exposure, suggested that hippocampal atrophy pre-exists before the trauma and thus, is a vulnerability factor for the development of PTSD. Conversely, hippocampal atrophy could reflect stress-induced alterations following the trauma. Indeed, animal models showed that stress, which leads to a production of glucocorticoids and an excess of the glutamate, can induce neurotoxic effects on the hippocampus (Gao et al., 2014; Gould, 2007; McEwen et al., 2016; Schoenfeld et al., 2017). In line with this idea, a prospective study (Admon et al., 2013) measuring hippocampal volume in healthy soldiers before and after military service, showed that a reduction of the hippocampal volume (but not the initial volume) is associated with an augmentation of PTSD-related symptoms. Such maladaptive stress response to the trauma in the hippocampus could result from the strong distressing and fear response that comes with re-experiencing symptoms in stressed and traumatized individuals. Hence, the chronic stress induced by the pathology, not only the trauma exposure, could also alter hippocampal structure over time.

However, it remains unknown to date whether the restoration and plasticity of the hippocampus in Humans with PTSD may be associated with symptoms improvement. The hippocampus remains plastic throughout life, as reflected by dendritic and synaptic reorganization, as well as neurogenesis (Gould, 2007; McEwen et al., 2016). In line with idea, remitted PTSD veterans show no hippocampal alteration compared to trauma-exposed individuals without PTSD (who never had the pathology), while hippocampal alterations are still observed in persistent PTSD (Apfel et al., 2011). However, given the cross-sectional nature of this study, the presence of pre-existing differences in the morphology of the hippocampus, cannot be discarded to account these findings.

Here, we investigated, using a longitudinal design (Figure 1), the evolution of hippocampal alterations in a group of PTSD individuals exposed to the terrorist attack that took place in Paris on November 13, 2015. We used high-resolution Magnetic Resonance Imaging (MRI) images to study how the evolution of hippocampal subfields relates to psychopathological changes. Data were collected from 6 to 18 months post-trauma for phase 1 of our longitudinal design, and from 30 to 42 months post-trauma for phase 2. Data from phase 1 reveals an atrophy, in terrorist' attacks survivors suffering from PTSD, of the CA1 and CA2-3/DG regions of the hippocampus, compared to trauma-exposed and non-exposed controls (Postel et al., submitted). In this study, alteration of CA1 subfield, a region supporting memory reinstatement from partial cue (Carr et al., 2010), is specifically related to higher level of traumatic re-experiencing symptoms. Alteration of the region CA2-3/DG, which could be involved in maladaptive overgeneralization of fear processes (Besnard & Sahay, 2016; Kheirbek et al., 2012; Liberzon & Abelson, 2016), fosters avoidance symptom. Interestingly, alteration of CA2-3/DG is also associated with more severe depression symptoms, which is consistent with the hypothesis surmising that major depression could be

related to a reduction of neurogenesis in this region (Boldrini et al., 2013; Miller & Hen, 2015; R. M. Thomas & Peterson, 2003). The objective of the current study was to quantify, in the participants initially diagnosed with PTSD, the concomitant evolution of these initial alterations with symptomatic changes.

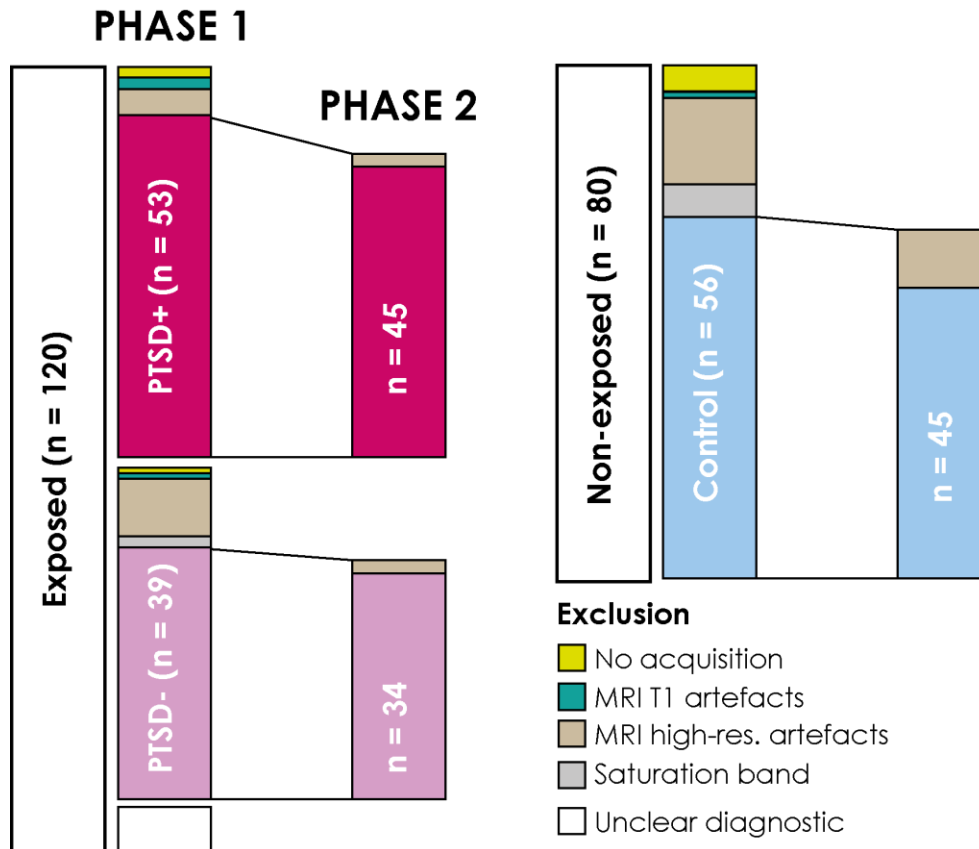


Figure 1: Flow diagram of participants through assessment at times 1 and 2. After the November 13 2015 terrorist attacks, assessment at time 1 took place 6 to 18 months post-trauma for phase 1 and from 30 to 42 months post-trauma for phase 2. At the first acquisition, hippocampal data were available for 53 exposed participants with PTSD (PTSD+), 39 exposed participants without PTSD (PTSD-) and 56 non-exposed volunteers. Among this cohort, 11 subjects (PTSD+ = 6; PTSD- = 3; Non-Exposed = 2) did not come back for the second phase, and data (T2) from 13 participants were excluded due to severe motion artefacts (PTSD+ = 2; PTSD- = 2; Non-Exposed = 9). Hence, the final sample consisted in 124 subjects: 45 PTSD+, 34 PTSD- and 45 non-exposed controls.

Methods and materials

Participants

Two hundred adults were recruited through the transdisciplinary and longitudinal “13-Novembre” research program, a nationwide funded program in partnership with victims’ associations (www.memoire13novembre.fr), to participate in an ancillary longitudinal biomedical research program, investigating memory control neurofunctional network (Mary et al., in press) and structural brain alterations in PTSD. This study includes 120 participants exposed to the November 13th 2015 terrorist attacks in Paris and 80 non-exposed healthy controls. After exclusion and attrition (Figure 1), the final sample consisted of 79 exposed and 45 non-exposed participants. Following the first phase of our longitudinal design (June 2016 to June 2017), 45 exposed participants have been diagnosed with full or partial PTSD (PTSD+) (Brancu et al., 2016), while 34 trauma-exposed individuals were not symptomatic. (See table 1 for demographics characteristics).

All the participants were between 18 and 60 years old, right-handed, French speaking and had a body mass index inferior to 35 kg /m². A clinical interview with a medical doctor was performed to ensure that participants had no reported any prior psychiatric (e.g., psychotic, bipolar, obsessive-compulsive disorders) or neurological diseases, traumatic brain injury (with a loss of consciousness > 1h), alcohol or substance abuse (other than nicotine), mental or physical condition that preclude MRI scanning (e.g., claustrophobia or metal implants).

Table 3: Demographic and clinical characteristics of the non-exposed, trauma-exposed without PTSD (PTSD-) and trauma-exposed with PTSD (PTSD+) participants.

	Non-Exp. (n=45)	PTSD - (n=34)	PTSD + (n=45)	Between- group differences*
Sex (F/M)	n = 25/20	n = 15/19	n = 26/19	-
Age	31.4 (±11.58)	36.0 (±7.13)	36.2 (±8.18)	1 < 3
Education	6.8 (±1.71)	7.6 (±2.00)	7.3 ± (1.62)	-
Type of exposure** :				
A1		n = 17	n = 36	
A2		n = 6	n = 5	
A3		n = 0	n = 3	
A4		n = 11	n = 1	

*Significant differences ($p < 0.05$); Between-groups comparisons were assessed with a chi-square test for sex and, ANOVA followed by post-hoc tests for the numeric variables.

** Type of exposure according to DSM-5. Criterion A1: individuals directly targeted by the terrorist attacks; Criterion A2: witness of the attacks; Criterion A3: Close relatives of a deceased victim of the attacks; Criterion A4: individuals indirectly exposed to the attacks who assisted and rescued the victims and, were exposed to aversive scenes (mainly first responders and police officers)

PTSD diagnosis was screened with the Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID) during a psychopathological interview with a trained psychologist (American Psychiatric Association, 2013) at both time points (Table 2). The current study used the diagnostic of the first phase to follow the evolution of participants initially diagnosed with PTSD. Exposed participants were included in the PTSD group if they met full DSM-5 criteria at the first acquisition ($n = 25$) or if they presented a partial form ($n = 20$) of PTSD presenting at least re-experiencing symptoms (criterion B), with persistence of the symptoms superior to

one month (criterion F) that caused significant distress and functional impairment (criterion G; see Postel et al., in progress; (Mota et al., 2016; Pietrzak et al., 2012)). PTSD symptoms severity was also quantified with the Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5) (Blevins et al., 2015) and depression symptoms were examined using the Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al., 1996). The study was approved by the regional research ethics committee (“Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest III”, sponsor ID: C16-13, RCB ID: 2016-A00661-50, clinicaltrial.gov registration number: NCT02810197). All participants gave written informed consent before participation, in agreement with French ethical guidelines.

Table 4: Diagnosis status screened during the first and second acquisitions using DSM-5 criteria

First phase	n	Second Phase	n
Full or partial PTSD	45	Remitted	11
		Full or partial PTSD	27
		Intrusions*	7
No PTSD	34	No PTSD	28
		Delayed PTSD	1
		Intrusions*	5

*Only met criteria A (exposition) and B (intrusions symptoms) without functional impairment

Neuroimaging data acquisition

All participants were scanned with a 3T Achieva MRI scanner (Philips) at the Cyceron Center (Caen, France). T1-weighted anatomical volumes were acquired using a three-dimensional fast-field echo sequence (3D-T1-FFE sagittal; Repetition Time (TR) = 20 ms; Echo Time

(TE) = 4.6 ms; flip angle = 10°; in-plane resolution = 1 × 1 mm²; slice thickness = 1 mm; no gap; 192 slices; field of view = 256 × 256 mm²). A high-resolution proton density weighted sequence was also acquired perpendicularly to the long axis of the hippocampus (TR = 6500 ms; TE = 80 ms; flip angle = 90°; in-plane resolution = 0.391 × 0.391 mm²; slice thickness = 2 mm; no gap; 30 slices) in order to segment hippocampal subfields.

Segmentation of the hippocampal subfields

Hippocampal subfields were segmented with the software *ASHS* (Yushkevich, Pluta, et al., 2015) using a customized atlas package based on trauma-exposed (PTSD and non PTSD) and non-exposed populations (Postel et al., submitted). Hence, the bilateral hippocampus was segmented into four regions: CA1, CA2-3/DG, Subiculum, and Tail (La Joie et al., 2010). The accurate and reliable segmentation of each individual subfield CA2, CA3 and DG is difficult due to the absence of useful anatomical landmarks on the MRI images and the limited size of CA2 and CA3 (de Flores et al., 2015; La Joie et al., 2010). Hence, CA2, CA3 and DG are combined in a unique region termed “CA2-3/DG”. Automatic segmentations were all visually checked before extraction of the volumes for statistical analyses.

Statistical analyses

For all participants, hippocampal volumes were adjusted at each time point, for age, sex, total intracranial volume (TIV) and education level. For exposed participants, hippocampal volumes were additionally standardized (z-score) with respect to non-exposed participants to quantify hippocampal atrophy at each time point. Analysis of Phase 1 did not reveal any effect of hemispheric lateralization (Postel et al., submitted), nor we do have hypotheses regarding hemispheric lateralization. Adjusted and standardized (AS) volumes were therefore averaged across left and right hemispheres for each time point and subfield (CA2-3/DG, CA1,

Subiculum, Tail). Atrophy was tested at each time-point using one-sample *t*-test and by conducting nonparametric random effects statistics using bootstrapping of the subject set with 10,000 iterations to compute 95% confidence intervals (CI). Atrophy was also compared between time-points using paired-samples *t*-test. For these comparisons, the expected proportion of type I error across multiple regions was controlled for using the False Discovery Rate (FDR) correction, with a desired FDR $q = .05$ and assuming a positive dependency between variables.

We investigated the relationship between hippocampal atrophy and PTSD symptomatology using a robust statistical approach based on the robust-correlation toolbox (Pernet et al., 2013). First, we rejected the null hypothesis based on the percentile bootstrap 95% CI, an approach less sensitive to heteroscedasticity of the data than the traditional *t* test. We used skipped correlations which identify bivariate outliers beforehand using orthogonal projection and box plot rule and estimate the true association with accurate false positive control and without loss of power. In addition, phase 1 and phase 2 were compared using paired *t*-test performed in specific subgroup identified according the pattern of atrophy or symptoms changes. Note that for these analyses, we proportionalized PCL intrusion sub-score with respect PCL total score to control for the global reduction of symptoms across phases 1 and 2 (i.e. $\text{PCL-intrusion}/\text{PCL-total}$). This operation orthogonalizes the proportion of intrusion symptoms with respect to other symptoms, allowing to assess specific intrusion-related relationships, independently of other symptoms.

Results

Symptoms evolution over two years

Between the two phases, the group initially diagnosed with PTSD (PTSD+) showed a reduction in intrusion symptoms ($t(88)=2.52$ $p=0.01$), cognitive and mood alterations ($t(88)=2.71$ $p=0.008$) and hyperarousal($t(88)=2.72$ $p=0.008$) symptoms. However, no significant differences were found for avoidance ($t(88)=1.34$ $p=0.18$) and depression symptoms ($t(88)=1.12$ $p=0.26$) (Table 3).

Table 5: Symptoms evolution (PCL-5 and BDI scores) between the two acquisitions (T1 versus T2) in trauma-exposed participants diagnosed with PTSD (PTSD+) and without PTSD (PTSD-) at the first acquisition

	T1		T2		T1 vs T2
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	Statistic
PTSD+					
Intrusion	8.76	4.28	6.44	4.41	$t(88)=2.52$ $p=0.01$
Avoidance	4.07	2.60	3.31	2.72	$t(88)=1.34$ $p=0.18$
Cognitive alterations	12.11	5.90	8.64	6.22	$t(88)=2.71$ $p=0.008$
Hyperarousal	12.02	4.31	9.13	5.67	$t(88)=2.72$ $p=0.008$
Depression	8.33	5.26	7.07	5.41	$t(88)=1.12$ $p=0.26$
PTSD-					
Intrusion	2.26	2.18	1.76	2.41	$t(66)=0.90$ $p=0.37$
Avoidance	1.85	2.05	1.03	1.38	$t(66)=1.94$ $p=0.06$
Cognitive alterations	4.32	4.11	2.82	3.42	$t(66)=1.64$ $p=0.11$
Hyperarousal	5.41	4.51	3.82	3.30	$t(66)=1.70$ $p=0.10$
Depression	4.12	4.34	3.26	3.56	$t(66)=0.89$ $p=0.37$

Hippocampal volumes evolution of trauma-exposed individuals over two years

In the PTSD+ group (see Figure 2), significant atrophy was observed in Phase 1 for CA1 ($t(44) = -3.42$, $p_{\text{FDR}} = .001$), CA2-3/DG: ($t(44)=-3.9$, $p_{\text{FDR}} <.001$), Subiculum ($t(44)=-2.28$, $p_{\text{FDR}} =.018$), but not for the Tail ($t(44)=.11$, $p_{\text{FDR}} =.45$). Similarly, the pattern of atrophy was observed for Phase 2 in CA1 ($t(44) = -3.33$, $p_{\text{FDR}} =.002$), CA2-3/DG ($t(44)=-3.96$, $p_{\text{FDR}} <.001$), Subiculum ($t(44)=-1.99$, $p_{\text{FDR}} =.035$), but not for the Tail ($t(44)=.14$, $p_{\text{FDR}} =.45$). No differences were observed between Phases 1 and 2 for CA1 ($t(44) = -.13$, $p_{\text{FDR}} =.47$, CA2-3/DG: $t(44)=-.22$, $p_{\text{FDR}} =.47$; Subiculum ($t(44)=-.92$, $p_{\text{FDR}} =.47$), and the Tail ($t(44)=-.07$, $p_{\text{FDR}} =.47$). For the PTSD- group (trauma-exposed individuals with no PTSD at Phase 1; see Figure 2), no significant atrophy were observed at Phases 1 or 2, nor differences between Phases (all $p_{\text{s.FDR}} >.24$).

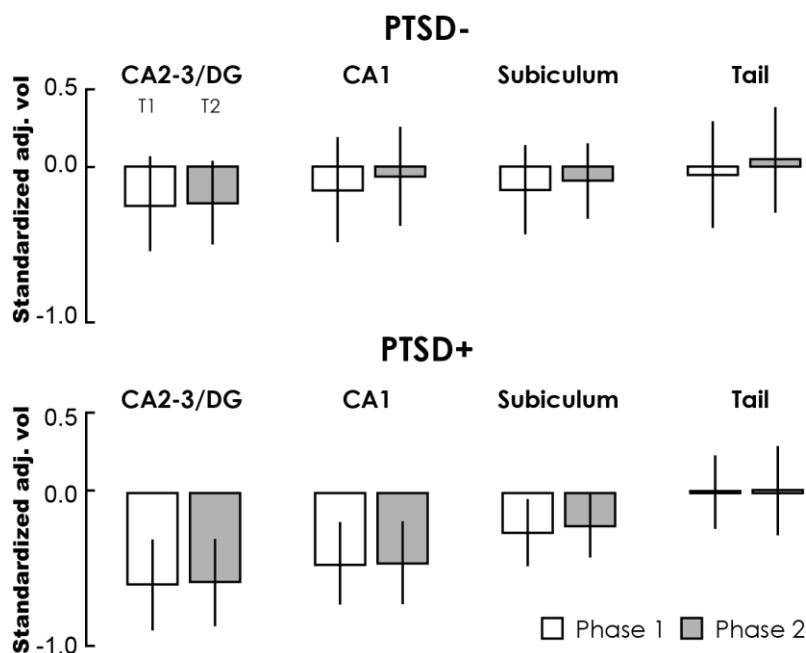
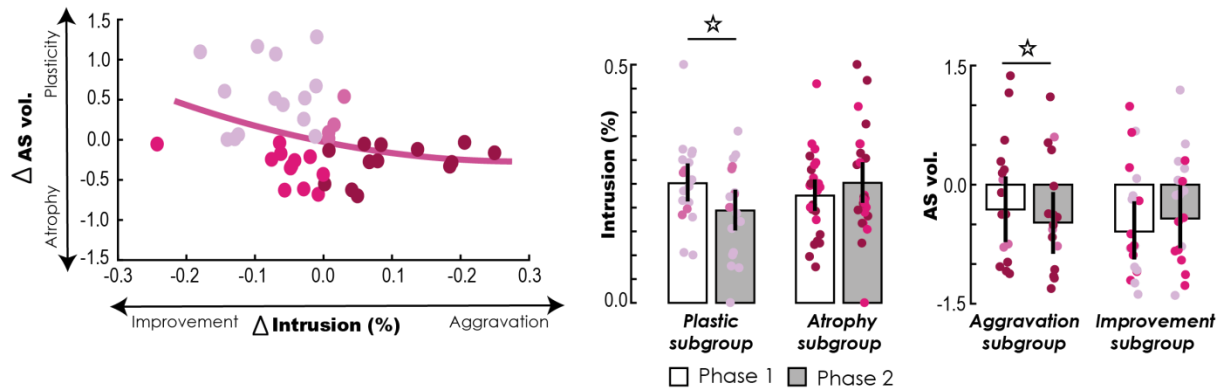


Figure 2: Adjusted (for age, sex, TIV and education level) and standardized hippocampal volumes at phase 1 (white) and phase 2 (grey) in trauma-exposed participants diagnosed with PTSD (PTSD+, bottom panel) and without PTSD (PTSD-, top panel). Error bars reflect bootstrapped 95% CI and hence indicate significant atrophy when both extremes are below zero.

Relationships between hippocampal volumes changes and PTSD symptoms evolution

Analysis of Phase-1 linked CA1 atrophy to intrusion symptoms, and CA2-3/DG atrophy to both avoidance and depression (Postel et al., submitted). We first performed a correlation analysis to test whether changes in the intensity of these symptoms (Δ_{symptom} : Phase 2 - Phase 1) were predictive of hippocampal subfields changes (Δ_{subfield} : Phase 2 - Phase 1) across phases. For CA1, a significant negative relationship was observed between $\Delta_{\text{intrusion}}$ and Δ_{CA1} ($r\text{-spearman} = .36$, $t(42) = -2.5$, $p = .017$, 95% bootstrapped CI = [-0.12 -0.56]), indicating that CA1 atrophy decreases across phases as re-experiencing of the trauma diminished (see Figure 3A).

A CA1 versus intrusion evolution across time



B CA2-3/DG versus and depression evolution across time

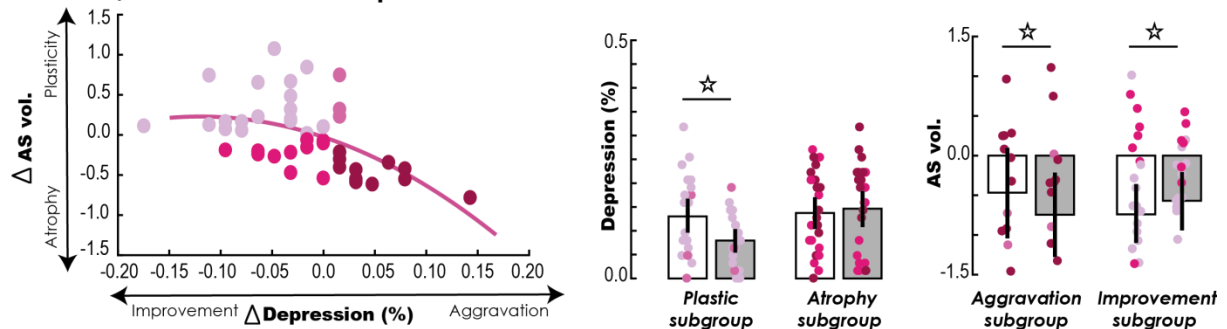


Figure 3: Relationships between symptoms evolution (Δ_{symptom}) and hippocampal volumes changes (Δ_{subfield}) between the two acquisition phases in the PTSD+ group diagnosed from phase 1. Hippocampal volumes were adjusted for age, sex, education level and TIV, and standardized with respect to the hippocampal volumes of non-exposed participants (AS vol.). Panel A shows the relationship between CA1 and intrusion evolution, while panel B shows the relationship between CA2-3/DG and depression evolution (see main text).

To further characterize this significant relationship, we performed complementary analyses. First, we categorized PTSD+ participants, according to the evolution of the CA1 volume over time, as “atrophy” (volume reduction between T1 and T2) or “plastic” (volume augmentation between the two acquisitions) subgroups (figure 3). Planned comparisons revealed a reduction of intrusions symptoms over time in the subgroup showing an augmentation of CA1 volume between the two acquisition phases (i.e. plastic subgroup; $t(17) = 3.78$, $p < .001$) but no symptoms differences in the CA1 atrophy subgroup ($t(24) = -1.23$, $p = .12$).

Moreover, we categorized PTSD+ participants according to the evolution of the intrusions symptoms over time. Atrophy increased between phases 1 and 2 for the subgroup showing a aggravation in intrusion symptoms ($t(16) = 2.24$, $p = .02$), while a marginal reduction of CA1 atrophy was observed in subgroup of individuals showing an improvement in intrusions symptoms ($t(24) = -1.42$, $p = .084$).

Relationships between hippocampal volumes changes and depression symptoms evolution

We first tested whether the reduction of avoidance behavior was associated to a reduction in CA2-3/DG atrophy, but found no significant relationship ($r\text{-spearman} = -.14$, $t(41) = -0.96$, $p = .34$, 95% bootstrapped CI = [-.45 .18]). A significant negative relationship, however, was observed between Δ -depression and Δ -CA2-3/DG ($r\text{-spearman} = -.54$, $t(43) = -4.2$, $p < .001$, 95% bootstrapped CI = [-.72 -.28]), indicating that CA2-3/DG atrophy decreases across phases as severity of depression symptoms diminished (see Figure 3B, left panel). We further characterized this relationship by dividing the PTSD+ participants into 2 subgroups according to presence of atrophy or plasticity in CA2-3/DG over time (Figure 3B, middle panel). In the

plastic subgroup, a reduction in depression symptoms was observed across phases ($t(20) = 4.7, p < .001$). Such reduction was not seen in the atrophy subgroup ($t(22) = -0.8, p = .22$). The same sub-categorization of PTSD+ participants was performed according to the evolution of the depression symptoms over time (Figure 3B, right panel). CA2-3/DG atrophy increased between phases 1 and 2 for the subgroup showing a aggravation in depression symptoms ($t(14) = 2.6, p = .01$), while a reduction of atrophy was observed in subgroup of individuals showing an improvement in depression symptoms ($t(24) = -2.2, p = .019$).

Discussion

Hippocampal alterations are thought to contribute to the development and the maintenance of PTSD (Admon et al., 2013; Gilbertson et al., 2002; Pitman et al., 2012; Quidé et al., 2018; S. van Rooij et al., 2015). Whether alterations of the Human hippocampus following the trauma contribute to the development and the maintenance of PTSD and participate to pathogenic mechanisms remains unknown. Previous studies have established that pre-existing alterations are a vulnerability factor predicting adverse outcomes (Gilbertson et al., 2002; Szeszko et al., 2018) and could not formally demonstrate a clear linkage with symptomatic changes (Szeszko et al., 2018). Here, we used a longitudinal design (see Figure 1) and observed that the persistence of traumatic re-experiencing, independently of the global changes across other PTSD symptoms, is directly related to the plasticity of the CA1 subfield within the hippocampus. This finding is in line with current neurobiological models of PTSD predicting that the persistence of intrusive memories, a central feature of PTSD, is rooted in hippocampal alterations and dysfunctions (Besnard & Sahay, 2016; Desmedt et al., 2015; Fenster et al., 2018; Liberzon & Abelson, 2016). CA1 is linked to pattern completion, a process essential to recall and where a partial cue triggers the completion of the full memory

traces (Carr et al., 2010; Yassa & Stark, 2011). Animal models showed that stress induces an excess of glutamate in the hippocampus (Gao et al., 2014; Moghaddam et al., 1994; Popoli et al., 2011), and reduce dendritic branching (Sousa et al., 2000) as well as GABA interneurons integrity in CA1 (Czéh et al., 2015a). Hence, a glutamatergic dysfunction in this subfield might underlie the dysregulated reactivation of the traumatic engrams. In line with that idea, Rosso et al. (2017) showed that an excess of glutamate in the hippocampus was related to higher re-experiencing symptoms in PTSD individuals (see also Nishi et al., 2015).

PTSD individuals showing an augmentation of re-experiencing symptoms had greater CA1 atrophy between the two phases. Thus, our results suggest that the relationship between hippocampal atrophy and re-experiencing symptoms could be bidirectional. Excess of glutamate levels in the hippocampus (which was associated with re-experiencing symptoms (Rosso et al., 2017)) can have a neurotoxic effect on CA1 and induce neuronal death (Bao et al., 2009; Lewerenz & Maher, 2015; Mitani & Tanaka, 2003). Alteration of CA1, and its functions, could increase the persistence of intrusive memories while their re-experiencing could also induce a chronic stress and exacerbate CA1 atrophy.

PTSD individuals showing neuroplasticity of CA1 subfield, between 1 and 3 years after being exposed to the attacks, reported a greater a reduction in traumatic re-experiencing. CA1 cannot produce new neurons in adulthood, suggesting the enhanced plasticity of this region is mediated by dendritic and synaptic reorganization (Sousa et al., 2000). Dynamic dendritic and spine changes of neurons and GABAergic interneurons within CA1, in the years following trauma, offer a potential mechanisms linking the structural plasticity of CA1 to the functional recovery of intrusion regulation. Such recovery might also benefit from resilience mechanisms promoting the regulation of intrusive memories, such as inhibitory control of memory (Anderson et al., 2016; Anderson & Hanslmayr, 2014; Benoit et al., 2015;

Gagnepain et al., 2017), also mediated by the GABAergic system (Schmitz et al., 2017). Such frontally-mediated mechanisms enable a down-regulation of memory process to countermand the momentarily awareness associated with intrusive memories (Anderson et al., 2016; Benoit et al., 2015; Gagnepain et al., 2017), and could also protect CA1 from atrophy (Postel et al., submitted) and promote positive adaptation in the aftermath of a trauma (Mary et al., in press).

PTSD participants showing smaller volume of CA2-3/DG at the first acquisition had more severe comorbid depression symptoms, one year after the trauma (Postel et al., submitted). This result was consistent with the fact that major depression disorder is related to smaller DG volume and fewer granule neurons in this region (Boldrini et al., 2013; Huang et al., 2013). For the PTSD subgroup showing an augmentation of depression symptoms, CA2-3/DG atrophy increased between phases 1 and 2. This result is consistent with studies suggesting a neurotoxic effect of depression on hippocampal structure over time (den Heijer et al., 2011; MacQueen et al., 2003; McKinnon et al., 2009; Sheline et al., 1999). Additionally, we found in this study that the PTSD participants who had an augmentation of CA2-3/DG volume between the two phases had a reduction in depression symptoms. CA2-3/DG is highly plastic and its augmentation can be explained by processes of dendritic and synaptic remodeling, as well as neurogenesis (only present in the DG) (Boldrini et al., 2018; Gould, 2007).

Conclusion

This study aimed at investigating the evolution of hippocampal subfields alterations in PTSD, collecting high resolution MRI images one year and three years after the exposure of a traumatic event. We demonstrated for the first time, *in vivo*, that enhanced hippocampal

plasticity could foster positive adaptation on the aftermath of a trauma. The present findings have potential clinical implications, suggesting that targeting CA1 and CA2-3/DG plasticity could be promising to promote PTSD recovery, by reducing re-experiencing symptoms and comorbid depression symptoms known to exacerbate functional impairment in PTSD population (Blanchard et al., 1998), respectively. A reorganization of CA1 region can be seen after extreme condition such as ischemia (Ruan et al., 2006). Enhanced plasticity in CA1 can depend on trophic factors (e.g. BDNF) (Leal et al., 2014; Tyler & Pozzo-Miller, 2003) and be induced, for instance, by exercise (Den Ouden et al., 2018; Lin et al., 2018; Schaefer et al., 2010; Stranahan et al., 2007). CA2-3/DG plasticity can also be induced by an enrichment of the environment (Hüttenrauch et al., 2016; Segovia et al., 2006), exercise (Lin et al., 2018; Schaefer et al., 2010) or by pharmacological intervention such as antidepressants (Bessa et al., 2009; Boldrini et al., 2009; Hajszan et al., 2009). This study did not take into account the therapies/medication received by the participants between the two acquisitions. Nevertheless, analyzing this information could give us some insight about the origin of the hippocampal plasticity reported in this study.

References

- Admon, R., Leykin, D., Lubin, G., Engert, V., Andrews, J., Pruessner, J., & Hendler, T. (2013). Stress-induced reduction in hippocampal volume and connectivity with the ventromedial prefrontal cortex are related to maladaptive responses to stressful military service. *Human Brain Mapping, 34*(11), 2808-2816. <https://doi.org/10.1002/hbm.22100>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing.
- Anderson, M. C., Bunce, J. G., & Barbas, H. (2016). Prefrontal-Hippocampal Pathways Underlying Inhibitory Control Over Memory. *Neurobiology of learning and memory, 134*(Pt A), 145-161. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.11.008>
- Anderson, M. C., & Hanslmayr, S. (2014). Neural mechanisms of motivated forgetting. *Trends in Cognitive Sciences, 18*(6), 279-292. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.03.002>
- Apfel, B. A., Ross, J., Hlavin, J., Meyerhoff, D. J., Metzler, T. J., Marmar, C. R., ... Neylan, T. C. (2011). Hippocampal Volume Differences in Gulf War Veterans with Current Versus Lifetime Posttraumatic Stress Disorder Symptoms. *Biological Psychiatry, 69*(6), 541-548. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.044>
- Bao, X., Pal, R., Hascup, K. N., Wang, Y., Wang, W.-T., Xu, W., ... Michaelis, E. K. (2009). Transgenic expression of Glud1 (glutamate dehydrogenase 1) in neurons: In vivo model of enhanced glutamate release, altered synaptic plasticity, and selective neuronal vulnerability. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the*

- Society for Neuroscience*, 29(44), 13929-13944.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4413-09.2009>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, Texas: Psychological Corporation.
- Benoit, R. G., Hulbert, J. C., Huddleston, E., & Anderson, M. C. (2015). Adaptive top-down suppression of hippocampal activity and the purging of intrusive memories from consciousness. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(1), 96-111.
https://doi.org/10.1162/jocn_a_00696
- Besnard, A., & Sahay, A. (2016). Adult Hippocampal Neurogenesis, Fear Generalization, and Stress. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 24-44.
<https://doi.org/10.1038/npp.2015.167>
- Bessa, J. M., Ferreira, D., Melo, I., Marques, F., Cerqueira, J. J., Palha, J. A., ... Sousa, N. (2009). The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Molecular Psychiatry*, 14(8), 764-773. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.119>
- Blanchard, E. B., Buckley, T. C., Hickling, E. J., & Taylor, A. E. (1998). Posttraumatic stress disorder and comorbid major depression: Is the correlation an illusion? *Journal of Anxiety Disorders*, 12(1), 21-37. [https://doi.org/10.1016/s0887-6185\(97\)00047-9](https://doi.org/10.1016/s0887-6185(97)00047-9)
- Blevins, C. A., Weathers, F. W., Davis, M. T., Witte, T. K., & Domino, J. L. (2015). The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation. *Journal of Traumatic Stress*, 28(6), 489-498.
<https://doi.org/10.1002/jts.22059>

- Boldrini, M., Fulmore, C. A., Tartt, A. N., Simeon, L. R., Pavlova, I., Poposka, V., ... Mann, J. J. (2018). Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell*, 22(4), 589-599.e5. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.03.015>
- Boldrini, M., Santiago, A. N., Hen, R., Dwork, A. J., Rosoklija, G. B., Tamir, H., ... John Mann, J. (2013). Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(6), 1068-1077. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.5>
- Boldrini, M., Underwood, M. D., Hen, R., Rosoklija, G. B., Dwork, A. J., John Mann, J., & Arango, V. (2009). Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology*, 34(11), 2376-2389. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.75>
- Branču, M., Mann-Wrobel, M., Beckham, J. C., Wagner, H. R., Elliott, A., Robbins, A. T., ... Runnals, J. J. (2016). Subthreshold posttraumatic stress disorder: A meta-analytic review of DSM-IV prevalence and a proposed DSM-5 approach to measurement. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, 8(2), 222-232. <https://doi.org/10.1037/tra0000078>
- Carr, V. A., Rissman, J., & Wagner, A. D. (2010). Imaging the human medial temporal lobe with high-resolution fMRI. *Neuron*, 65(3), 298-308. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.12.022>
- Czéh, B., Varga, Z. K. K., Henningsen, K., Kovács, G. L., Miseta, A., & Wiborg, O. (2015). Chronic stress reduces the number of GABAergic interneurons in the adult rat

- hippocampus, dorsal-ventral and region-specific differences. *Hippocampus*, 25(3), 393-405. <https://doi.org/10.1002/hipo.22382>
- de Flores, R., la Joie, R., Landeau, B., Perrotin, A., Mézenge, F., de la Sayette, V., ... Chételat, G. (2015). Effects of age and Alzheimer's disease on hippocampal subfields. *Human Brain Mapping*, 36(2), 463-474. <https://doi.org/10.1002/hbm.22640>
- den Heijer, T., Tiemeier, H., Luijendijk, H. J., van der Lijn, F., Koudstaal, P. J., Hofman, A., & Breteler, M. M. B. (2011). A study of the bidirectional association between hippocampal volume on magnetic resonance imaging and depression in the elderly. *Biological Psychiatry*, 70(2), 191-197. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.014>
- Den Ouden, L., Kandola, A., Suo, C., Hendrikse, J., Costa, R. J. S., Watt, M. J., ... Yücel, M. (2018). The Influence of Aerobic Exercise on Hippocampal Integrity and Function : Preliminary Findings of a Multi-Modal Imaging Analysis. *Brain Plasticity*, 4(2), 211-216. <https://doi.org/10.3233/BPL-170053>
- Desmedt, A., Marighetto, A., & Piazza, P.-V. (2015). Abnormal Fear Memory as a Model for Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*, 78(5), 290-297. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.06.017>
- Fenster, R. J., Lebois, L. A. M., Ressler, K. J., & Suh, J. (2018). Brain circuit dysfunction in post-traumatic stress disorder : From mouse to man. *Nature reviews. Neuroscience*, 19(9), 535-551. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0039-7>
- Gagnepain, P., Hulbert, J., & Anderson, M. C. (2017). Parallel Regulation of Memory and Emotion Supports the Suppression of Intrusive Memories. *The Journal of Neuroscience*, 37(27), 6423-6441. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2732-16.2017>

- Gao, J., Wang, H., Liu, Y., Li, Y., Chen, C., Liu, L., ... Yang, C. (2014). Glutamate and GABA imbalance promotes neuronal apoptosis in hippocampus after stress. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 20, 499-512. <https://doi.org/10.12659/MSM.890589>
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature neuroscience*, 5(11), 1242-1247. <https://doi.org/10.1038/nn958>
- Gould, E. (2007). Structural plasticity. In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss, & J. O'Keefe (Éd.), *The hippocampus book* (p. 321-341). New York: Oxford University Press.
- Hajszan, T., Dow, A., Warner-Schmidt, J. L., Szigeti-Buck, K., Sallam, N. L., Parducz, A., ... Duman, R. S. (2009). Remodeling of Hippocampal Spine Synapses in the Rat Learned Helplessness Model of Depression. *Biological Psychiatry*, 65(5), 392-400. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.031>
- Huang, Y., Coupland, N. J., Lebel, R. M., Carter, R., Seres, P., Wilman, A. H., & Malykhin, N. V. (2013). Structural Changes in Hippocampal Subfields in Major Depressive Disorder : A High-Field Magnetic Resonance Imaging Study. *Biological Psychiatry*, 74(1), 62-68. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.005>
- Hüttenrauch, M., Salinas, G., & Wirths, O. (2016). Effects of Long-Term Environmental Enrichment on Anxiety, Memory, Hippocampal Plasticity and Overall Brain Gene

- Expression in C57BL6 Mice. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00062>
- Kheirbek, M. A., Klemenhagen, K. C., Sahay, A., & Hen, R. (2012). Neurogenesis and generalization: A new approach to stratify and treat anxiety disorders. *Nature neuroscience*, 15(12), 1613-1620. <https://doi.org/10.1038/nn.3262>
- La Joie, R., Fouquet, M., Mézenge, F., Landeau, B., Villain, N., Mevel, K., ... Chételat, G. (2010). Differential effect of age on hippocampal subfields assessed using a new high-resolution 3T MR sequence. *NeuroImage*, 53(2), 506-514. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.024>
- Leal, G., Comprido, D., & Duarte, C. B. (2014). BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, 76 Pt C, 639-656. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.005>
- Lewerenz, J., & Maher, P. (2015). Chronic Glutamate Toxicity in Neurodegenerative Diseases—What is the Evidence? *Frontiers in Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00469>
- Liberzon, I., & Abelson, J. L. (2016). Context Processing and the Neurobiology of Post-Traumatic Stress Disorder. *Neuron*, 92(1), 14-30. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.039>
- Lin, T.-W., Tsai, S.-F., & Kuo, Y.-M. (2018). Physical Exercise Enhances Neuroplasticity and Delays Alzheimer's Disease. *Brain Plasticity*, 4(1), 95-110. <https://doi.org/10.3233/BPL-180073>

- Logue, M. W., van Rooij, S. J. H., Dennis, E. L., Davis, S. L., Hayes, J. P., Stevens, J. S., ... Morey, R. A. (2018). Smaller Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder : A Multisite ENIGMA-PGC Study: Subcortical Volumetry Results From Posttraumatic Stress Disorder Consortia. *Biological psychiatry*, 83(3), 244-253. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.09.006>
- MacQueen, G. M., Campbell, S., McEwen, B. S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R. T., ... Young, L. T. (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(3), 1387-1392. <https://doi.org/10.1073/pnas.0337481100>
- Mary, A., Dayan, J., Leone, G., Postel, C., Fraisse, F., Malle, C., ... Gagnepain, P. (in press). Resilience after trauma : The role of memory suppression. *Science*.
- McEwen, B. S., Nasca, C., & Gray, J. D. (2016). Stress Effects on Neuronal Structure : Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 3-23. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.171>
- McKinnon, M. C., Yucel, K., Nazarov, A., & MacQueen, G. M. (2009). A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 34(1), 41-54.
- Miller, B. R., & Hen, R. (2015). THE CURRENT STATE OF THE NEUROGENIC THEORY OF DEPRESSION AND ANXIETY. *Current opinion in neurobiology*, 0, 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.08.012>
- Mitani, A., & Tanaka, K. (2003). Functional changes of glial glutamate transporter GLT-1 during ischemia : An in vivo study in the hippocampal CA1 of normal mice and

- mutant mice lacking GLT-1. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(18), 7176-7182.
- Moghaddam, B., Bolinao, M. L., Stein-Behrens, B., & Sapolsky, R. (1994). Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Research*, 655(1), 251-254. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)91622-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91622-5)
- Mota, N. P., Tsai, J., Sareen, J., Marx, B. P., Wisco, B. E., Harpaz-Rotem, I., ... Pietrzak, R. H. (2016). High burden of subthreshold DSM-5 post-traumatic stress disorder in U.S. military veterans. *World Psychiatry*, 15(2), 185-186. <https://doi.org/10.1002/wps.20313>
- Nishi, D., Hashimoto, K., Noguchi, H., Hamazaki, K., Hamazaki, T., & Matsuoka, Y. (2015). Glutamatergic system abnormalities in posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology*, 232(23), 4261-4268. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4052-5>
- O'Doherty, D. C. M., Chitty, K. M., Saddiqui, S., Bennett, M. R., & Lagopoulos, J. (2015). A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, 232(1), 1-33. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.01.002>
- Pernet, C. R., Wilcox, R., & Rousselet, G. A. (2013). Robust Correlation Analyses : False Positive and Power Validation Using a New Open Source Matlab Toolbox. *Frontiers in Psychology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00606>
- Pietrzak, R. H., Schechter, C. B., Bromet, E. J., Katz, C. L., Reissman, D. B., Ozbay, F., ... Southwick, S. M. (2012). The burden of full and subsyndromal posttraumatic stress

- disorder among police involved in the World Trade Center rescue and recovery effort. *Journal of Psychiatric Research*, 46(7), 835-842. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.03.011>
- Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., ... Liberzon, I. (2012). Biological Studies of Posttraumatic Stress Disorder. *Nature reviews. Neuroscience*, 13(11), 769-787. <https://doi.org/10.1038/nrn3339>
- Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B. S., & Sanacora, G. (2011). The stressed synapse : The impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature Reviews. Neuroscience*, 13(1), 22-37. <https://doi.org/10.1038/nrn3138>
- Quidé, Y., Andersson, F., Dufour-Rainfray, D., Descriaud, C., Brizard, B., Gissot, V., ... El-Hage, W. (2018). Smaller hippocampal volume following sexual assault in women is associated with post-traumatic stress disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(4), 312-324. <https://doi.org/10.1111/acps.12920>
- Rosso, I. M., Crowley, D. J., Silveri, M. M., Rauch, S. L., & Jensen, J. E. (2017). Hippocampus Glutamate and N-Acetyl Aspartate Markers of Excitotoxic Neuronal Compromise in Posttraumatic Stress Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 42(8), 1698-1705. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.32>
- Ruan, Y.-W., Zou, B., Fan, Y., Li, Y., Lin, N., Zeng, Y.-S., ... Xu, Z. C. (2006). Dendritic plasticity of CA1 pyramidal neurons after transient global ischemia. *Neuroscience*, 140(1), 191-201. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.01.039>
- Schaefers, A. T. U., Grafen, K., Teuchert-Noodt, G., & Winter, Y. (2010). Synaptic Remodeling in the Dentate Gyrus, CA3, CA1, Subiculum, and Entorhinal Cortex of

- Mice : Effects of Deprived Rearing and Voluntary Running. *Neural Plasticity*, 2010.
<https://doi.org/10.1155/2010/870573>
- Schmitz, T. W., Correia, M. M., Ferreira, C. S., Prescott, A. P., & Anderson, M. C. (2017). Hippocampal GABA enables inhibitory control over unwanted thoughts., Hippocampal GABA enables inhibitory control over unwanted thoughts. *Nature Communications*, *Nature Communications*, 8, 8(1), 1311-1311.
<https://doi.org/10.1038/s41467-017-00956-z>, [10.1038/s41467-017-00956-z](https://doi.org/10.1038/s41467-017-00956-z)
- Schoenfeld, T. J., McCausland, H. C., Morris, H. D., Padmanaban, V., & Cameron, H. A. (2017). Stress and Loss of Adult Neurogenesis Differentially Reduce Hippocampal Volume. *Biological Psychiatry*, 82(12), 914-923.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.05.013>
- Segovia, G., Yagüe, A. G., García-Verdugo, J. M., & Mora, F. (2006). Environmental enrichment promotes neurogenesis and changes the extracellular concentrations of glutamate and GABA in the hippocampus of aged rats. *Brain Research Bulletin*, 70(1), 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.11.005>
- Sheline, Y. I., Sanghavi, M., Mintun, M. A., & Gado, M. H. (1999). Depression Duration But Not Age Predicts Hippocampal Volume Loss in Medically Healthy Women with Recurrent Major Depression. *The Journal of Neuroscience*, 19(12), 5034-5043.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-12-05034.1999>
- Sousa, N., Lukoyanov, N. V., Madeira, M. D., Almeida, O. F. X., & Paula-Barbosa, M. M. (2000). Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after

- stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience*, 97(2), 253-266. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00050-6](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00050-6)
- Stranahan, A. M., Khalil, D., & Gould, E. (2007). Running induces widespread structural alterations in the hippocampus and entorhinal cortex. *Hippocampus*, 17(11), 1017-1022. <https://doi.org/10.1002/hipo.20348>
- Szeszko, P. R., Lehrner, A., & Yehuda, R. (2018). Glucocorticoids and Hippocampal Structure and Function in PTSD: *Harvard Review of Psychiatry*, 26(3), 142-157. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000188>
- Thomas, R. M., & Peterson, D. A. (2003). A Neurogenic Theory of Depression Gains Momentum. *Molecular Interventions*, 3(8), 441. <https://doi.org/10.1124/mi.3.8.441>
- Tyler, W. J., & Pozzo-Miller, L. (2003). Miniature synaptic transmission and BDNF modulate dendritic spine growth and form in rat CA1 neurones. *The Journal of Physiology*, 553(Pt 2), 497-509. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.052639>
- van Rooij, S. J. H., Kennis, M., Sjouwerman, R., van den Heuvel, M. P., Kahn, R. S., & Geuze, E. (2015). Smaller hippocampal volume as a vulnerability factor for the persistence of post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine*, 45(13), 2737-2746. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000707>
- Yassa, M. A., & Stark, C. E. L. (2011). Pattern separation in the hippocampus. *Trends in Neurosciences*, 34(10), 515-525. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.006>
- Yushkevich, P. A., Pluta, J. B., Wang, H., Xie, L., Ding, S.-L., Gertje, E. C., ... Wolk, D. A. (2015). Automated volumetry and regional thickness analysis of hippocampal

subfields and medial temporal cortical structures in mild cognitive impairment.

Human Brain Mapping, 36(1), 258-287. <https://doi.org/10.1002/hbm.22627>

DISCUSSION GÉNÉRALE

1. Synthèse des résultats

Cette thèse avait pour objectifs principaux (1) de préciser les altérations des sous-régions hippocampiques et (2) d'étudier les liens entre ces altérations et la symptomatologie chez des adolescents souffrant de TSPT ainsi que chez des adultes souffrant de ce même trouble. Nous avons pour cela utilisé une approche de neuroimagerie haute résolution permettant de segmenter et d'estimer *in vivo* les volumes des différents sous-champs hippocampiques chez les populations étudiées.

Le premier travail de cette thèse montre que le volume de l'hippocampe, et plus précisément celui de la région CA2-3/DG, est plus petit chez les adolescents souffrant de TSPT (ayant subi pour la majorité des abus sexuels) par rapport à des participants non exposés contrôles. De plus, les adolescents TSPT ayant un volume plus petit de la région CA2-3/DG présentent des symptômes plus importants de reviviscence.

Nous avons ensuite étudié les altérations ainsi que l'évolution des volumes des sous-champs hippocampiques dans une population adulte ayant développé un TSPT à la suite des attentats terroristes du 13 novembre 2015 (études 2 & 3). Un an après les attentats (T1), les personnes souffrant d'un TSPT ont un volume plus petit des régions CA1 et CA2-3/DG par rapport à des personnes exposées sans TSPT et par rapport à des personnes non-exposées. Dans le groupe TSPT, l'altération de la région CA2-3/DG est associée à des symptômes plus importants d'évitement, d'hypervigilance et de dépression tandis qu'un volume plus petit de CA1 est associé à des symptômes plus sévères de reviviscence. Pour suivre l'évolution de l'altération de ces volumes hippocampiques, nous avons de nouveau acquis une séquence IRM haut résolution chez cette même cohorte 2 ans après (soit en moyenne 3 ans après les

attentats ; T2). Cette étude longitudinale (étude 3) permet de mettre en évidence que le volume des sous-régions hippocampiques n'est pas statique chez les personnes ayant un TSPT (diagnostic au T1) et que ces changements de volume entre les deux acquisitions sont associés à des changements au niveau des symptômes de reviviscence et de dépression. Les personnes TSPT ayant une augmentation des symptômes de reviviscence entre les deux phases présentent une atrophie de la région CA1 plus importante au T2 (comparativement au T1). D'autre part, les personnes TSPT ayant une augmentation de volume de CA1 entre les deux acquisitions présentent une diminution des symptômes de reviviscence entre le T1 et le T2. D'autre part, les participants présentant une augmentation des symptômes de dépression, entre le T1 et le T2, ont une atrophie plus importante de la région CA2-3/DG lors de la phase 2. De plus, une augmentation du volume de la région CA2-3/DG est associée à une réduction des symptômes de dépression.

Les résultats de cette thèse seront discutés au travers de trois parties. Tout d'abord, nous traiterons des altérations et de l'évolution de la structure des régions hippocampiques chez l'adulte avec TSPT. Nous parlerons également dans cette partie des processus hippocampiques pouvant potentiellement contribuer à la symptomatologie du TSPT. Ensuite, dans une deuxième partie, nous aborderons ces mêmes thématiques chez l'adolescent avec TSPT et nous discuterons des différents points pouvant expliquer les différences par rapport aux résultats chez l'adulte. Pour finir, nous évoquerons les points forts, les limites et les perspectives associées à la méthodologie utilisée lors de nos recherches pour étudier les altérations des sous-champs hippocampiques dans le TSPT.

2. Anomalies de la région hippocampique chez l'adulte avec TSPT

2.1. Atteintes et évolution des volumes des sous-régions de l'hippocampe dans le TSPT

Le développement ainsi que la persistance des symptômes liés au TSPT pourraient être liés à une atteinte de la région hippocampique (Admon et al., 2013; Besnard & Sahay, 2016; Gilbertson et al., 2002; Liberzon & Abelson, 2016; Pitman et al., 2012; Quidé et al., 2018; van Rooij et al., 2015). Les travaux de cette thèse avaient ainsi pour objectif de préciser les altérations (ainsi que l'évolution) de l'hippocampe chez l'adulte avec TSPT, en segmentant les volumes des différents sous-champs hippocampiques dans une population adulte souffrant de ce trouble (à la suite des attentats terroristes du 13 novembre 2015). Nous montrons tout d'abord que les personnes avec TSPT ont un volume plus petit de l'hippocampe entier, un an après les attentats. Ce premier résultat est cohérent avec plusieurs méta-analyses rapportant des différences volumétriques au niveau de l'hippocampe entier dans le TSPT (Bromis et al., 2018; Logue et al., 2018; O'Doherty et al., 2015; M. E. Smith, 2005; Fu Lye Woon et al., 2010). L'origine des différences volumétriques hippocampiques reste aujourd'hui encore débattue. En effet, un plus petit volume hippocampique pourrait être préexistant ou refléter une réponse de stress non adaptée face au trauma pouvant entraîner des processus neurotoxiques (via les glucocorticoïdes ou un excès de glutamate) (Admon et al., 2013; Gilbertson et al., 2002; Pitman et al., 2012; Sapolsky, 1996; Szeszko et al., 2018; Yehuda et al., 2015).

La segmentation des sous-champs hippocampiques nous a permis de préciser l'atteinte des régions hippocampiques. Nous rapportons plus précisément des volumes plus petits des régions CA1 et CA2-3/DG dans le groupe TSPT par rapport aux deux autres groupes contrôles (exposés sans TSPT et non exposés). De plus, le volume de ces régions est significativement associé à la sévérité des symptômes. Ces deux régions sont vulnérables aux effets du stress. En effet, les études réalisées chez l'animal démontrent qu'un stress chronique peut entraîner une altération des dendrites dans la corne d'ammon et le gyrus denté et réduire la fonction de neurogénèse (seulement présente dans le gyrus denté) (Gould, 2007; Heine et al., 2004; McEwen et al., 2016; Schoenfeld et al., 2017). Un stress chronique pourrait également altérer l'intégrité des interneurons GABAergiques présents dans ces régions (Czeh et al., 2015a; Hu et al., 2010). Ces résultats seraient ainsi cohérents avec l'hypothèse selon laquelle les différences de volumes hippocampiques pourraient refléter une réponse de stress non adaptée face au trauma (et ses conséquences). Néanmoins, lors de cette thèse, nous n'avons effectué des mesures des volumes hippocampiques qu'à *posteriori* de l'évènement traumatique. Ainsi, nos résultats ne permettent pas d'exclure la possibilité qu'un plus petit volume hippocampique ait déjà existé avant l'évènement traumatique.

Nous démontrons toutefois que le volume des sous-régions de l'hippocampe n'est pas statique après l'apparition d'un TSPT. En effet, chez les personnes TSPT, un changement de volume de la région CA1, entre les deux acquisitions, est associé à l'évolution des symptômes de reviviscence. Tout d'abord, nous pouvons remarquer que les personnes ayant une augmentation des symptômes de reviviscence, entre le T1 et le T2, ont une atteinte de CA1 plus importante au T2 (comparativement au T1). Ce résultat suggère qu'il pourrait exister un effet neurotoxique, en lien avec l'expression des symptômes de reviviscence, sur la structure de l'hippocampe après l'apparition du TSPT. Ainsi, le lien entre CA1 et les symptômes de

reviviscence pourrait être bidirectionnel : une altération de CA1 et de ses fonctions, qu'elle soit préexistante, accentuée ou induite à la suite du trauma, pourrait favoriser l'apparition de reviviscences (voir section 2.2. pour discussion des processus hippocampiques pouvant contribuer à la symptomatologie) mais le fait de revivre l'évènement traumatique de façon récurrente pourrait également, à son tour, entraîner un stress chronique pouvant exacerber l'atrophie de la région CA1.

Nous montrons notamment que les personnes (diagnostiquées TSPT au T1) qui présentent une augmentation du volume de CA1 entre les deux acquisitions (2 ans d'intervalle) ont une réduction des symptômes de reviviscence. CA1 possède des capacités de plasticité structurale. Cette région ne présente pas de fonction de neurogénèse à l'âge adulte (tel que le gyrus denté) mais aurait des capacités de réarrangements synaptiques et dendritiques (Edelmann et al., 2017; Gould, 2007; Ruan et al., 2006; Sousa et al., 2000). Nous pouvons, par exemple, rapporter une augmentation de la longueur des dendrites de CA1 chez des rongeurs n'étant plus exposés à un stress chronique (Sousa et al., 2000). De ce fait, ces phénomènes de plasticité pourraient contribuer à l'augmentation du volume de CA1 décrite chez ces personnes. Cette plasticité peut être favorisée par la libération de facteurs neurotrophiques tels que le BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) (Leal et al., 2014; Tyler & Pozzo-Miller, 2003) et ainsi être induite, par exemple, par la réalisation d'exercices physiques en aérobie (Den Ouden et al., 2018; Lin et al., 2018; Schaeffers et al., 2010; Stranahan et al., 2007). En ce sens, il a été démontré récemment lors d'une étude préliminaire chez des sujets sains que la réalisation d'un programme de fitness (combinant des exercices de cyclisme, course d'endurance et marche rapide) sur douze semaines pouvait entraîner une augmentation du volume de CA1. Ainsi, cibler la plasticité de cette région pourrait être une

piste thérapeutique prometteuse afin de réduire les symptômes de reviviscence chez les personnes ayant un TSPT.

Les personnes avec TSPT peuvent présenter parallèlement à cette pathologie des symptômes liés à la dépression. L'enquête « Santé mentale en population générale » (SMPG), menée en France, rapporte ainsi que 39.1 % des personnes souffrant de TSPT ont manifesté au moins un épisode dépressif et 17.5% souffrent d'une dépression récurrente (Vaiva et al., 2008). Cette pathologie est associée à une atteinte de l'hippocampe (Boldrini et al., 2013; Huang et al., 2013; Miller & Hen, 2015; Thomas & Peterson, 2003) et pourrait donc contribuer aux différences de volumes hippocampiques décrites dans le TSPT (Salminen et al., 2019). Nos résultats montrent que le volume de CA1 chez les personnes TSPT n'est pas associé aux symptômes de dépression (mesurés par l'échelle BDI) ni un an après les attentats (étude 2), ni de façon longitudinale (étude 3). Ces résultats sont donc en contradiction avec l'étude du consortium ENIGMA (Salminen et al., 2019) suggérant qu'une altération de CA1 chez des personnes TSPT pourrait être expliquée par la présence de symptômes comorbides de dépression. Ces différences de résultats pourraient s'expliquer de deux façons. Tout d'abord, nous pouvons supposer que cette différence pourrait résulter de la sévérité des symptômes de dépression mesurée dans les populations étudiées. Dans notre deuxième étude, la majorité des participants TSPT souffre de symptômes « modérés » (selon les seuils au BDI (Beck & Beck, 1972)) et seulement quelques participants (n=6) présentent des symptômes « sévères ». Ainsi, nous pouvons supposer que le lien entre le volume de CA1 et les symptômes de dépression décrit par Salminen et al. (2019) pourrait être présent seulement chez des populations souffrant de troubles de dépression plus sévères. Toutefois, il est important de souligner que cette étude a été réalisée sur des images de résolution non adaptée

pour l'étude des sous-champs hippocampiques (1 mm^3), posant ainsi la question de la fiabilité des mesures des volumes des sous-régions hippocampiques dans cette étude.

Nous rapportons une association entre le volume de CA2-3/DG et les symptômes de dépression chez les personnes exposées avec un TSPT et sans TSPT, un an après les attentats. Ce résultat est cohérent avec plusieurs études rapportant une altération du volume du gyrus denté et une diminution des cellules granulaires de cette région chez des personnes ayant souffert de dépression majeure (Boldrini et al., 2013; Huang et al., 2013). Plusieurs auteurs proposent notamment que le développement d'une dépression serait associé à une réduction de la neurogénèse dans le gyrus denté (Miller & Hen, 2015; Thomas & Peterson, 2003). Nous montrons également qu'un changement de volume de cette région, pendant deux ans, pourrait être associé à un changement au niveau des symptômes de dépression. Les participants TSPT présentant une augmentation des symptômes de dépression, entre les deux acquisitions, ont une atteinte plus importante de CA2-3/DG lors du T2. Ce résultat est cohérent avec plusieurs études suggérant un effet neurotoxique, lié à l'expression des symptômes de dépression, sur la structure hippocampique dans le temps (den Heijer et al., 2011; MacQueen et al., 2003; McKinnon et al., 2009; Sheline et al., 1999). La présence de symptômes comorbides de dépression pourrait donc contribuer à l'atteinte de la région CA2-3/DG décrite dans le TSPT, ou même l'accentuer. Ces travaux soulignent ainsi l'importance de détecter et de prendre en charge les symptômes liés à la dépression (même non sévères) chez les populations exposées à un évènement traumatique.

Par ailleurs, nous avons pu remarquer, chez les personnes ayant un TSPT (à T1) qu'une augmentation du volume de la région CA2-3/DG entre les deux acquisitions était associée à une réduction des symptômes de dépression. La région CA2-3/DG est hautement plastique de par ses capacités de remodelage synaptique et dendritique, et de neurogénèse

(dans le gyrus denté) (Gould, 2007; Heine et al., 2004; McEwen et al., 2016; Sousa et al., 2000). Les études animales montrent qu'il existerait une réorganisation des synapses, des dendrites et une reprise de la neurogénèse post-stress après une période sans exposition au stress (Heine et al., 2004; Sousa et al., 2000). L'augmentation de volume de cette région pourrait donc s'expliquer par ces phénomènes de plasticité. Cette plasticité peut également être stimulée par des interventions pharmacologiques (*e.g.* antidépresseurs (Bessa et al., 2009; Boldrini et al., 2009; Hajszan et al., 2009)) ou non pharmacologiques (*e.g.* entraînement cognitif, exercices physiques en aérobie) (Hüttenrauch et al., 2016; Lin et al., 2018; Schaefer et al., 2010; Segovia et al., 2006; Shors et al., 2014; Stranahan et al., 2007).

Nos travaux montrent ainsi pour la première fois qu'une augmentation des volumes des régions CA1 et CA2-3/DG dans le temps pourrait favoriser une réduction des symptômes dans une population adulte avec TSPT. Nous n'avons pas réalisé de mesures de l'hippocampe avant l'évènement traumatique. Nous ne pouvons donc pas qualifier cette augmentation de volume comme étant une « récupération » des volumes hippocampiques. Cette augmentation de volume pourrait ainsi refléter : soit une récupération des effets du stress sur l'hippocampe, soit un processus adaptatif permettant de mieux faire face aux conséquences engendrées par l'évènement traumatique. Par ailleurs, nous n'avons pas pris en compte dans cette étude les différentes thérapies reçues par les participants entre les deux acquisitions. Une analyse approfondie de ces informations pourrait apporter de nouveaux éléments permettant de mieux comprendre l'origine de l'augmentation de la plasticité des régions hippocampiques décrite chez les participants.

2.2. Liens entre altérations des régions hippocampiques et symptômes du TSPT

De nombreuses études rapportent un volume plus petit de l'hippocampe chez les personnes souffrant de TSPT (Gilbertson et al., 2002; Logue et al., 2018; O'Doherty et al., 2015; Quidé et al., 2018). Toutefois, le lien entre le volume de cette structure et l'expression des symptômes reste encore peu documenté. Quelques études suggèrent qu'une altération de l'hippocampe serait associée à la sévérité totale de la pathologie (Apfel et al., 2011; Gilbertson et al., 2002; Gurvits et al., 1996; Villarreal et al., 2002), aux symptômes de reviviscence et d'hypervigilance (Xie et al., 2018) ou encore aux symptômes d'évitement (Grupe et al., 2019). Nos travaux suggèrent que les atteintes des régions hippocampiques CA1 et CA2-3/DG contribueraient différemment à l'expression des symptômes. En effet, les personnes avec TSPT ayant un volume plus petit de CA2-3/DG présentent des symptômes d'évitement et d'hypervigilance plus importants, un an après les attentats, tandis que le volume de CA1 est associé à la sévérité des symptômes de reviviscence (en transversal et en longitudinal). Les sous-champs hippocampiques sont impliqués dans différents processus mnésiques. Nous n'avons acquis dans nos travaux que des mesures volumétriques et non fonctionnelles. Toutefois, nous pouvons tenter d'émettre des hypothèses quant aux mécanismes hippocampiques pouvant contribuer à l'expression des symptômes, en se basant sur les différentes fonctions attribuées aux sous-champs.

Les sous-champs l'hippocampiques seraient impliqués dans différents processus permettant de réduire les interférences entre les traces mnésiques de différents évènements (« séparation de patterns ») ainsi que le rappel d'un souvenir ou la généralisation rapide d'un comportement à partir d'un indice partiel (« complètement de patterns »). Plusieurs auteurs

suggèrent qu'il existerait une altération de la balance séparation-complètement de patterns dans le TSPT (Besnard & Sahay, 2016; Kheirbek et al., 2012; Liberzon & Abelson, 2016). Un défaut de séparation de patterns (interférences entre les traces mnésiques de différents évènements) ainsi qu'une augmentation de la capacité de complètement de patterns pourrait entraîner une sur-généralisation de la menace et du sentiment de peur dans des environnements sans danger apparent et ainsi favoriser l'apparition des symptômes du TSPT (Besnard & Sahay, 2016; Kheirbek et al., 2012; Liberzon & Abelson, 2016).

Un an après les attentats, les personnes TSPT ayant un volume plus petit de CA2-3/DG présentaient des symptômes plus importants d'évitement et d'hypervigilance. CA3 et le gyrus denté seraient impliqués dans la fonction de séparation de patterns (David Berron et al., 2016; Carr et al., 2010; Yassa & Stark, 2011). La diminution d'interférences entre une nouvelle expérience et d'anciens souvenirs stockés en mémoire pourrait nous permettre de déterminer l'existence d'une menace, en discriminant de façon efficace les éléments et contextes prédictifs de danger (Kheirbek et al., 2012; Liberzon & Abelson, 2016). Une atteinte de cette région hippocampique pourrait ainsi entraîner une sur-généralisation de la menace, et par conséquent générer des réactions non congruentes par rapport à l'environnement, pouvant se manifester par des comportements d'alerte (Liberzon & Abelson, 2016) ou encore des mécanismes de défense tels que l'évitement (Grupe et al., 2019).

Il a également été proposé qu'une altération des régions sous-tendant la séparation de patterns pourrait favoriser l'apparition des symptômes d'intrusions (Besnard & Sahay, 2016; Liberzon & Abelson, 2016). Besnard & Sahay (2016) ont suggéré qu'un défaut de séparation de pattern pourrait permettre l'incorporation d'éléments non liés au trauma dans la trace mnésique correspondant à l'évènement traumatique. Ce phénomène pourrait alors favoriser la réactivation du souvenir du trauma à partir de ces indices (ne présentant pourtant pas de lien

apparent avec le trauma). Toutefois, nous ne retrouvons pas de relation significative entre les symptômes de reviviscence et le volume de la région CA2-3/DG chez l'adulte (Cependant, cette relation est significative chez l'adolescent avec TSPT, voir section 3 de la discussion). Nos résultats actuels ne permettent donc pas de corroborer cette hypothèse chez l'adulte avec TSPT.

De façon intéressante, nous retrouvons dans nos travaux (transversal et longitudinal) une association entre le volume de CA1 et la sévérité des symptômes de reviviscence. CA1 est généralement associé à la fonction de complètement de patterns (Carr et al., 2010) mais quelques études rapportent également un rôle dans la séparation de patterns d'ordre temporel (Gilbert et al., 2001; Kesner et al., 2004; Rolls & Kesner, 2006). Nous pouvons ainsi interpréter la relation entre l'altération de CA1 et la sévérité des symptômes de reviviscence chez les personnes TSPT de deux façons différentes. Tout d'abord, nous pouvons supposer qu'une altération de cette région, de par sa fonction de séparation de patterns, pourrait entraîner des interférences au niveau de la temporalité des traces mnésiques de différents événements (notamment entre une nouvelle expérience et le souvenir de l'évènement traumatique), et par conséquent altérer la spécificité temporelle du souvenir de l'évènement traumatique. De ce point de vue, une altération de cette région hippocampique pourrait empêcher le souvenir de l'évènement traumatique d'être replacé correctement dans son contexte temporel (en accord avec Brewin et al., (2010) et Desmedt, Marighetto, & Piazza (2015)), et ainsi contribuer au sentiment de revivre l'évènement traumatique comme s'il se reproduisait dans le moment présent.

Alternativement, CA1 pourrait contribuer aux symptômes de reviviscence de par sa fonction de complètement de pattern (rappel d'un souvenir ou généralisation rapide d'un comportement à partir d'un indice partiel). En effet, il a été proposé qu'une augmentation de

la fonction de complètement de patterns pourrait contribuer à l'apparition de souvenirs intrusifs (Besnard & Sahay, 2016). Comme discuté précédemment, l'altération de CA1 dans le groupe TSPT pourrait refléter une réponse non adaptée de stress pouvant induire une atteinte du système GABAergique dans cette région (Czéh et al., 2015a; Hu et al., 2010). De plus, il a été rapporté que les symptômes de reviviscence dans une population TSPT seraient liés (positivement) à un excès de glutamate dans l'hippocampe (Rosso et al., 2017). Ainsi, une altération de CA1 pourrait, potentiellement, être associée à une dysrégulation glutaminergique pouvant entraîner une augmentation de la fonction de complètement de patterns. En se basant sur cette hypothèse, une altération de CA1 pourrait entraîner une hyperréactivité aux indices (de l'environnement ou internes) associés à la trace mnésique de l'évènement traumatique et favoriser le déclenchement, ou l'apparition à l'esprit, de souvenirs intrusifs à partir de ces indices.

Les travaux de cette thèse ont permis de préciser les corrélats hippocampiques des symptômes liés au TSPT dans une population adulte. Nous avons interprété nos résultats, dans cette section, en termes de séparation et complètement de patterns. Néanmoins, nous ne possédons pas de mesures fonctionnelles ou comportementales nous permettant de caractériser ces fonctions dans le TSPT, ce qui constitue une limite importante pour l'interprétation de nos résultats. Toutefois, nous pouvons notifier qu'un projet, en cours de développement à l'université du Michigan (USA) et dirigé par E. Duval et I. Liberzon, a pour objectifs de (1) caractériser les fonctions de séparation de patterns et de complètement de patterns en IRM fonctionnelle (Communication affichée : Liberzon, Duval, & Joshi, 2017) dans le TSPT et (2) d'étudier le lien entre ces dysfonctionnements potentiels et la symptomatologie (<http://grantome.com/grant/NIH/K23-MH109762-01A1>). Ce projet pourrait ainsi apporter, dans le futur, de nouveaux éléments permettant de mieux comprendre les

mécanismes sous-jacents et les relations, notamment décrites dans ces études de thèse, entre les altérations des sous-champs hippocampiques et l'expression des symptômes du TSPT.

2.3. Réseau de contrôle : Facteur de résilience ?

L'engagement de processus exécutifs pourrait permettre de réguler/inhiber le rappel involontaire d'un souvenir à l'esprit (Anderson & Green, 2001; Gagnepain et al., 2014). La mise en place de capacités de contrôle, par le biais d'une régulation (de nature inhibitrice) des régions frontales sur l'activité des régions de la mémoire, dont l'hippocampe (Anderson et al., 2016; Benoit et al., 2015; Gagnepain et al., 2017), pourrait permettre la réduction des symptômes de reviviscence chez les personnes exposées à un évènement traumatique.

Les participants ont réalisé, dans le cadre du protocole REMEMBER, une tâche permettant d'évaluer les capacités de contrôle de la mémoire dans l'IRM (Think/No Think). Les différences de dynamiques cérébrales mesurées en IRMf pendant cette tâche, entre les trois groupes, ont été analysées et rapportées par Mary et al. (in press). Les analyses de connectivité fonctionnelle, durant la condition intrusions par rapport à la condition sans intrusions, montrent un couplage négatif plus important entre le MFG et l'hippocampe chez les personnes exposées non TSPT par rapport aux participants TSPT. Des analyses de connectivité effective ont également été réalisées afin préciser le sens de la modulation entre ces deux régions. Ces analyses montrent une modulation négative plus importante du MFG sur l'activité de l'hippocampe chez les personnes non exposées et exposées sans TSPT durant la condition intrusions par rapport à la condition sans intrusion. Toutefois, ce résultat n'est pas retrouvé chez les personnes TSPT. De plus, les participants ont réalisé, à la suite de ce paradigme, une tâche d'amorçage perceptif afin d'évaluer l'effet de suppression mnésique,

induit par les capacités de contrôle, sur la trace perceptive associée aux images apprises. Le temps de réaction pour identifier les objets associés à la condition No Think est plus important par rapport au temps de réaction permettant d'identifier les objets de la condition baseline (images apprises avant l'IRM mais non présentées durant la tâche Think / No Think dans l'IRM) chez les personnes exposées sans TSPT et non exposées. Ces résultats suggèrent un effet de suppression mnésique dans ces deux groupes. Toutefois, cet effet n'est pas retrouvé chez les personnes TSPT. Cette étude suggère ainsi qu'il existerait un défaut du réseau de contrôle de la mémoire chez les personnes TSPT et que ce dysfonctionnement pourrait contribuer à la persistance des symptômes de reviviscence. Ces capacités de contrôle seraient toutefois préservées chez les personnes exposées sans TSPT. Ainsi, une mobilisation efficace de ce réseau de contrôle, de par sa capacité à réguler le rappel des souvenirs intrusifs et de son effet de suppression mnésique sur la trace associée à ces souvenirs, pourrait être associée à une meilleure adaptation des personnes exposées face au traumatisme.

Dans la deuxième étude de cette thèse (transversale), nous rapportons qu'une meilleure connectivité (de nature inhibitrice) entre le MFG et l'hippocampe, durant l'inhibition du rappel d'un souvenir intrusif à l'esprit, serait associée à un volume plus important de CA1. Nous décrivons toutefois ce résultat seulement chez les personnes exposées sans TSPT. Du fait de la nature corrélationnelle de nos analyses, nous ne pouvons inférer de causalité. Ce résultat peut ainsi être interprété de deux façons différentes. Premièrement, nous savons que l'inhibition de l'activité de l'hippocampe, durant la tâche Think/NoThink, dépendrait du système GABAergique présent dans l'hippocampe (Schmitz et al., 2017). Ainsi une meilleure intégrité (notamment des interneurons GABA) de la région CA1 pourrait permettre la mise en place d'une meilleure inhibition de l'hippocampe par le cortex frontal. Deuxièmement, nous pouvons supposer qu'un contrôle efficace des régions de

la mémoire par les régions frontales pourrait réduire/empêcher l'apparition des symptômes de reviviscence et ainsi limiter les altérations de l'hippocampe dû au stress chronique induit par ces symptômes. Cette corrélation, seulement significative chez les personnes exposées sans TSPT, est cohérente avec plusieurs études (Hulbert & Anderson, 2018; Mary et al., in press) suggérant que la mise en place d'un réseau de contrôle efficient pourrait permettre une meilleure adaptation face au traumatisme (et ses conséquences). Toutefois, des analyses complémentaires permettant d'explorer les liens entre les données hippocampiques et fonctionnelles acquises dans l'étude longitudinale sont nécessaires afin de caractériser la contribution, en terme de résilience, de la mise en place d'un réseau de contrôle efficient chez les personnes ayant été diagnostiquées TSPT au T1

3. Anomalies de la région hippocampique chez l'adolescent avec TSPT

De nombreuses études suggèrent que le développement d'un TSPT chez l'adulte serait lié à une altération de l'hippocampe (Gilbertson et al., 2002; Gurvits et al., 1996; Pitman et al., 2012; Quidé et al., 2018). Cependant, au regard de la littérature, cette relation (entre la structure hippocampique et la pathologie) paraît moins évidente chez l'adolescent souffrant de TSPT. En effet, les études de volumétries tendent à ne pas montrer de différences au niveau de l'hippocampe entier chez des enfants et adolescents avec TPST par rapport à des participants non exposés (De Bellis et al., 2001; De Bellis et al., 2010, De Bellis et al., 2002; Woon & Hedges, 2008). Woon & Hedges (2008) ont suggéré que le développement d'un TSPT pourrait alors être associé à une altération de la maturation de l'hippocampe et qu'une différence de volume de l'hippocampe pourrait ainsi n'être visible qu'à l'âge adulte. Keding & Herringa (2015) ne contredisent pas cette hypothèse selon laquelle le TSPT serait associé à une altération de la maturation de l'hippocampe mais suggèrent que cette atteinte pourrait également ne pas avoir été détectée à cause de l'utilisation de méthodes d'imagerie non adaptées (Images IRM de basse résolution ($\geq 1\text{mm}^3$), ou techniques de prétraitements et de segmentation non adaptées pour une population pédiatrique).

Nous avons ainsi, dans notre première étude, acquis des images IRM haute résolution (0.375mm*0.375mm*2mm) chez des adolescents souffrant de TSPT et utilisé une méthode de segmentation manuelle afin de pouvoir préciser les atteintes de l'hippocampe dans cette population. De façon intéressante, nous avons rapporté dans cette étude que le volume de l'hippocampe entier était plus petit chez les adolescents souffrant de TSPT par rapport à des participants non exposés. Ce résultat est en accord avec l'étude de Mutluer et al. (2016), qui

avait aussi démontré un volume plus petit chez l'adolescent avec TSPT en utilisant une méthode de segmentation manuelle. Ce résultat permet également d'apporter un nouvel élément en faveur de l'hypothèse de Keding & Herringa (2015) et souligne l'importance d'utiliser une méthode adaptée pour étudier les atteintes hippocampiques chez l'adolescent avec TSPT.

En segmentant les sous-régions de l'hippocampe, nous avons également pu remarquer que seul le volume de la région CA2-3/DG était plus petit chez les adolescents souffrant de TSPT par rapport à des participants non exposés. L'hippocampe est encore en maturation durant l'adolescence (Curlik et al., 2014; He & Crews, 2007). Les études réalisées chez l'animal démontrent par exemple que le gyrus denté posséderait une capacité de neurogénèse beaucoup plus importante chez l'adolescent que chez l'adulte (chez le rongeur :17000 nouvelles cellules de produites par jour chez l'adolescent contre 9000 chez le jeune adulte (Cameron & McKay, 2001; Curlik et al., 2014)). Le stress pouvant affecter cette capacité de neurogénèse, l'exposition à un stress important durant cette période de vie pourrait avoir un impact négatif sur cette plasticité (Hueston et al., 2017; Romeo, 2017), altérer la maturation de l'hippocampe et ainsi contribuer à la différence de volume rapportée dans cette étude.

Les travaux de cette thèse suggèrent une atteinte de la région CA2-3/DG chez l'adolescent souffrant de TSPT dans notre première étude et une altération de CA2-3/DG et CA1 chez l'adulte avec TSPT dans notre deuxième étude. Il semble difficile de comparer directement les résultats de ces deux études car, mis à part l'âge, les populations étudiées diffèrent sur plusieurs points : (1) âge au moment du trauma, (2) type d'évènement traumatique vécu (abus sexuels chez l'adolescent et attentats terroristes chez l'adulte), et (3) chronicité de l'évènement. En effet, plusieurs méta-analyses soulignent le fait que les

altérations cérébrales associées au TSPT pourraient différer selon le type et la chronicité (prolongée, répétitive) du traumatisme vécu (Boccia et al., 2016; Meng et al., 2016; Meng et al., 2014). Toutefois, il est possible que le développement d'un TSPT chez l'adolescent soit également associé à une atteinte de la maturation de CA1 mais que le design transversal de notre étude ne nous permette pas de détecter cette altération. Une étude réalisée chez le rongeur suggère qu'un stress chronique subi durant l'adolescence pourrait avoir des répercussions différentes sur l'hippocampe, notamment CA1, à l'adolescence et à l'âge adulte. En effet, il a été démontré que des rongeurs ayant subi un stress chronique durant l'adolescence avaient (1) un volume plus important de CA1 24 heures après la fin du stress mais (2) un volume plus petit de cette région à l'âge adulte (par rapport à un groupe contrôle non-exposé). Ces auteurs ont alors suggéré qu'un stress chronique durant l'adolescence pouvait altérer la maturation de l'hippocampe, entraînant par conséquent (1) une moins bonne récupération sur le long terme après l'exposition à un élément stressant et (2) des altérations durables à l'âge adulte (Isgor et al., 2004). Il serait ainsi intéressant de mettre en place un suivi longitudinal pour étudier l'évolution des volumes hippocampiques et déterminer si (1) le développement d'un TSPT chez l'enfant ou l'adolescent est également associé à une atteinte de la maturation de CA1 et (2) si les altérations de l'hippocampe sont toujours présentes ou non à l'âge adulte, même dans le cas d'une réduction de symptômes. De plus, il est important de souligner que cette étude a été réalisée sur une petite cohorte de sujets TSPT (n=15). Des recherches sur de plus grandes cohortes sont donc nécessaires pour confirmer les résultats rapportés dans cette étude.

Nous n'avons pas inclus dans notre première étude de groupe contrôle ayant vécu un événement traumatique (sans TSPT). Nous ne pouvons donc pas conclure que l'altération de l'hippocampe rapportée dans cette étude est seulement associée au TSPT. Toutefois, les

adolescents avec TSPT, ayant des volumes plus faibles de la région CA2-3/DG, présentaient des symptômes de reviviscence plus importants. CA3 et le gyrus denté sous-tendraient la fonction de séparation de patterns (David Berron et al., 2016; Yassa & Stark, 2011). La relation négative décrite entre le volume de CA2-3/DG et la sévérité des symptômes de reviviscence est cohérente avec plusieurs auteurs suggérant qu'une altération des régions sous-tendant la séparation de patterns pourrait favoriser l'apparition des symptômes d'intrusions (Besnard & Sahay, 2016; Liberzon & Abelson, 2016). Cette fonction permettrait de diminuer les chevauchements entre les traces mnésiques de différents événements et ainsi réduire les interférences entre de nouvelles expériences et d'anciens souvenirs stockés en mémoire. Besnard & Sahay (2016) proposent qu'un défaut de séparation de patterns pourrait permettre l'incorporation d'éléments non liés au trauma dans la trace mnésique correspondant à l'évènement traumatique et ainsi favoriser le rappel du souvenir du trauma à partir de ces indices (ne présentant pourtant pas de lien apparent avec l'évènement traumatique). Toutefois, des études supplémentaires, permettant notamment d'évaluer la capacité de séparation de patterns chez l'adolescent avec TSPT, sont nécessaires pour valider cette hypothèse et ainsi mieux comprendre comment une altération de la région CA2-3/DG chez l'adolescent avec TSPT pourrait contribuer à l'apparition des symptômes d'intrusions.

Contrairement aux résultats rapportés chez l'adolescent, les deux études réalisées chez l'adulte suggèrent que les symptômes de reviviscence seraient liés à une altération de CA1. Lors de la première étude, nous avons seulement effectué des analyses de corrélations entre les symptômes et les sous-champs hippocampiques altérés chez l'adolescent avec TSPT, soit CA2-3/DG. Nous avons donc *a posteriori* réalisé une analyse supplémentaire afin de déterminer si cette relation, entre CA1 et les symptômes de reviviscence, était également significative chez l'adolescent avec TSPT. Néanmoins, cette analyse ne révèle pas de relation

significative (corrélation partielle, contrôlant pour le volume intra-crânial et l'âge, entre le volume de CA1 et le score d'intrusion : $r(12) = -0,12$, $p = 0,69$). Les travaux de cette thèse suggèrent ainsi que les corrélats hippocampiques sous-jacents à la pathologie pourraient différer selon les deux populations étudiées, malgré une symptomatologie similaire (présentant les mêmes critères selon le DSM-5). De futures recherches sont ainsi nécessaires afin de déterminer si ces différences sont liées au type d'évènement vécu, à la chronicité de l'évènement traumatique ou au fait que le cerveau soit encore en pleine maturation durant l'adolescence.

4. Segmentation des sous-champs hippocampiques : Avancées, limites et perspectives

4.1. Défi méthodologique

L'hippocampe est généralement considéré et étudié comme étant une seule entité dans le cadre de recherche en neuroimagerie chez l'humain. Toutefois, la région hippocampique comprend plusieurs sous-champs (CA1, CA2, CA3, gyrus denté et subiculum), impliqués dans différents processus mnésiques et possédant des caractéristiques histologiques distinctes (Carr et al., 2010; Duvernoy, 2005). De par ces différences, les sous-champs hippocampiques ne seraient pas vulnérables de la même façon aux facteurs environnementaux tel que le stress (Heine et al., 2004; McEwen et al., 2016; Sousa et al., 2000) ou à la pathologie (Small et al., 2011). Ainsi depuis une dizaine d'années, se sont développées des méthodes en neuroimagerie (IRM) permettant d'estimer au mieux le volume des sous-champs hippocampiques, *in vivo* chez l'humain. Néanmoins jusqu'à présent, les études visant à étudier les altérations au niveau des sous-champs hippocampiques dans le TSPT présentent de nombreuses limites méthodologiques : segmentation manuelle juste sur une partie du corps de l'hippocampe, acquisition d'images IRM n'ayant pas la résolution nécessaire pour visualiser les repères anatomiques indispensables pour la segmentation ou utilisation de méthode automatiques de segmentation non adaptées à la population étudiée.

Les méthodes de segmentation automatiques ont été en premier lieu développées, et validées, pour étudier les altérations des volumes hippocampiques dans des troubles

neurodégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer (Iglesias et al., 2015; Yushkevich, Pluta, et al., 2015). Ces méthodes réalisent alors une segmentation automatique à partir d'une base de données regroupant des segmentations manuelles réalisées chez des personnes adultes âgées sans pathologie ou souffrant de troubles neurodégénératifs. Ces méthodes n'étant pas adaptées pour segmenter des images acquises chez des adolescents avec TSPT, nous avons choisi, lors de la première étude, de segmenter manuellement ces images en utilisant un protocole développé dans notre laboratoire (La Joie et al., 2010). Toutefois, au vu du nombre de sujets inclus dans les études chez l'adulte, il nous était impossible de réaliser une segmentation manuelle (plusieurs heures par sujet) pour la suite des travaux de cette thèse. Nous nous sommes alors tournés vers la méthode semi-automatique *ASHS* (Yushkevich, Pluta, et al., 2015). Par défaut, cette technique réalise des segmentations à partir d'une base de données comprenant des segmentations manuelles réalisées sur des images acquises chez des personnes âgées sans pathologie ou avec MCI. Toutefois, ce logiciel a la particularité de pouvoir apprendre à segmenter les sous-champs hippocampiques à partir d'une autre base de données que l'on peut lui fournir. Cette étape consiste à créer un outil que l'on nomme « atlas package » (segmentations manuelles d'une vingtaine de sujets + programmation de règles de segmentation) personnalisé et adapté pour la population que l'on souhaite étudier. Le travail de cette thèse a ainsi permis de développer pour la première fois un atlas package basé sur des populations exposées à un événement traumatique (avec ou sans TSPT) et non-exposées. Cet outil nous a permis par la suite de pouvoir segmenter de façon automatique avec *ASHS* les images acquises lors des deux temps du protocole REMEMBER. A noter que cet outil est réutilisable par tout protocole ayant acquis des images haute résolution dans une population adulte avec TSPT et souhaitant segmenter les sous-champs hippocampiques avec le logiciel *ASHS*.

4.2. Limites et perspectives

Nous avons segmenté l'hippocampe en 4 régions : CA1, CA2-3/DG, subiculum et « Tail » (selon le protocole de La Joie et al., (2010)). Toutefois, cette méthode peut présenter quelques limites. Tout d'abord, CA2, CA3 et DG ont été combinés en une seule région. De nombreuses études font également ce choix (de Flores et al., 2015; Mueller et al., 2015; Steve et al., 2017; Wang et al., 2010) car il n'existe pas de repères visuels anatomiques permettant de les segmenter individuellement de manière fiable sur ce type d'images IRM. Or ces régions peuvent être impliquées dans différents processus mnésiques et présentent des caractéristiques histologiques différentes. Le fait de combiner ces régions ne nous permet donc pas de savoir si la différence de volume décrite au niveau de cette région concerne ces trois sous-champs ou si elle est sous-tendue par l'altération d'une seule de ces sous-régions. De plus, n'existant pas de consensus sur la segmentation des sous-champs hippocampiques dans la partie la plus postérieure de l'hippocampe, nous avons segmenté cette partie en seule région appelée « Tail ». Depuis quelques années, un groupe travaillant sur la segmentation des sous-champs hippocampiques (Wisse et al., 2017; Yushkevich, Amaral, et al., 2015) (<https://www.hippocampalsubfields.com/>) s'est mis en place afin de proposer un protocole commun de segmentation reposant sur règles anatomiques mais également géométriques permettant d'estimer au mieux le volume de tous les sous-champs (comparativement aux données histologiques (voir de Flores et al., (2019))). Ce protocole permettra ainsi de pouvoir segmenter tous les sous-champs de façon individuelle et sur tout l'axe de l'hippocampe (tête, corps et queue). Le travail sur l'harmonisation des protocoles concernant la tête et la queue de l'hippocampe a débuté et le protocole de segmentation du corps de l'hippocampe est en cours de validation (Olsen et al., 2019). Une fois que les règles de segmentation auront été validées

sur tout l'axe de l'hippocampe, de futures études pourront ainsi distinguer la contribution des atteintes de CA3 et du gyrus denté dans le TSPT. De plus, les régions hippocampiques pourraient présenter une spécialisation fonctionnelle sur l'axe antéro-postérieur (Fanselow & Dong, 2010; Poppenk et al., 2013) : la partie postérieure favoriserait la représentation de détails spatio-temporels tandis que la partie antérieure permettrait la représentation des aspects plus globaux d'un évènement et serait également associée à la mémoire émotionnelle. Ainsi le développement de ce protocole de segmentation pourra aussi nous permettre dans le futur de distinguer de façon plus précise les sous-champs hippocampiques dans les parties antérieure et postérieure de l'hippocampe et ainsi mieux caractériser les atteintes hippocampiques dans le TSPT.

Durant cette thèse, nous nous sommes focalisés sur les différences de volumes des régions de l'hippocampe dans le TSPT. Ces travaux ont permis une meilleure compréhension des atteintes anatomiques des sous-régions hippocampiques et de leurs liens avec la symptomatologie dans le TSPT. Les séquences IRM fonctionnelles (repos et d'activation) réalisées dans les protocoles SEME et REMEMBER n'ayant pas été acquises en haute résolution, nous ne pouvions pas étudier l'activité de chacune de ces régions ainsi que leur connectivité avec d'autres régions cérébrales. Néanmoins, l'étude de l'activité de ces régions hippocampiques et leurs interactions avec le reste du cerveau (notamment avec l'amygdale (Brewin et al., 2010; Desmedt et al., 2015; Layton & Krikorian, 2002)) pourrait également permettre d'apporter des éléments pertinents pour la compréhension de la pathologie ainsi que le développement des symptômes.

5. Conclusion

Les travaux de cette thèse ont permis de mettre en évidence, grâce à l'acquisition de données IRM anatomiques de haute résolution et de l'utilisation de méthodes de segmentation adaptées, des anomalies structurales au niveau de la région hippocampique chez l'adolescent et chez l'adulte souffrant de TSPT. De plus, nos résultats suggèrent que ces atteintes structurales pourraient contribuer à l'expression des symptômes.

Nous avons tout d'abord montré que le volume de la région CA2-3/DG était plus petit chez des adolescents avec TSPT et qu'une altération de cette région pourrait favoriser l'apparition des symptômes de reviviscence. Néanmoins, cette étude est transversale et a été réalisée sur une petite cohorte de sujets (nTSPT=15 ; nNon exposés=24). Ainsi, il serait intéressant de mettre en place un suivi longitudinal, sur un plus grand échantillon, afin de caractériser l'effet de l'exposition à un événement traumatique et du développement d'un TSPT sur la maturation de l'hippocampe.

Les travaux menés chez l'adulte (ayant vécu les attentats du 13 novembre 2015) suggèrent que la présence d'un diagnostic de TSPT serait associé à un plus petit volume des régions CA1 et CA2-3/DG. Toutefois, une altération de ces régions ne contribuerait pas de la même façon à l'expression des symptômes. Une atteinte de la région CA2-3/DG est associée à des symptômes plus sévères d'évitement, d'hypervigilance et de dépression chez les personnes souffrant de TSPT tandis qu'un volume plus petit de CA1 est associé à des symptômes plus importants de reviviscence.

Nos travaux ne permettent pas d'exclure la possibilité qu'un plus petit volume hippocampique pourrait déjà exister avant l'évènement traumatique. Toutefois, nous montrons, pour la première fois, que le volume des sous-régions de l'hippocampe n'est pas statique après l'apparition d'un TSPT. Notamment, une augmentation des volumes de CA1 et CA2-3/DG dans le temps est associée à une diminution des symptômes, respectivement, de reviviscence et de dépression. Ainsi, stimuler la plasticité de ces régions hippocampiques, de façon pharmacologique et/ou non pharmacologique (*e.g.* programmes d'entraînement mental et/ou d'exercices physiques en aérobic (Alderman et al., 2016; Gujral et al., 2017; Hegberg et al., 2019)), pourrait être une piste prometteuse afin de favoriser une diminution des symptômes chez des personnes souffrant de TSPT.

Les travaux de cette thèse constituent une première étape dans la caractérisation des altérations des différentes sous-régions de l'hippocampe dans le TSPT et des liens entre ces altérations et la symptomatologie. Néanmoins, nous n'avons acquis dans cette thèse que des mesures anatomiques. L'acquisition de données fonctionnelles haute résolution pourrait permettre de préciser les altérations des sous-régions de l'hippocampe d'un point de vue fonctionnel (activité et connectivité) et ainsi apporter de nouveaux éléments afin de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la symptomatologie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Admon, R., Leykin, D., Lubin, G., Engert, V., Andrews, J., Pruessner, J., & Hendler, T. (2013). Stress-induced reduction in hippocampal volume and connectivity with the ventromedial prefrontal cortex are related to maladaptive responses to stressful military service. *Human Brain Mapping, 34*(11), 2808-2816. <https://doi.org/10.1002/hbm.22100>
- Ahmed-Leitao, F., Rosenstein, D., Marx, M., Young, S., Korte, K., & Seedat, S. (2019). Posttraumatic stress disorder, social anxiety disorder and childhood trauma : Differences in hippocampal subfield volume. *Psychiatry Research: Neuroimaging, 284*, 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2018.12.015>
- Alderman, B. L., Olson, R. L., Brush, C. J., & Shors, T. J. (2016). MAP training : Combining meditation and aerobic exercise reduces depression and rumination while enhancing synchronized brain activity. *Translational Psychiatry, 6*(2), e726-e726. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.225>
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Third Edition*. APA.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. American Psychiatric Publishing.
- Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T., & O'Keefe, J. (2007). *The hippocampus book*. Oxford University Press.
- Anderson, M. C., Bunce, J. G., & Barbas, H. (2016). Prefrontal-Hippocampal Pathways Underlying Inhibitory Control Over Memory. *Neurobiology of learning and memory, 134*(Pt A), 145-161. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.11.008>

- Anderson, M. C., & Green, C. (2001). Suppressing unwanted memories by executive control. *Nature*, 410(6826), 366. <https://doi.org/10.1038/35066572>
- Anderson, M. C., & Hanslmayr, S. (2014). Neural mechanisms of motivated forgetting. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(6), 279-292. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.03.002>
- Anderson, M. C., Ochsner, K. N., Kuhl, B., Cooper, J., Robertson, E., Gabrieli, S. W., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. E. (2004). Neural Systems Underlying the Suppression of Unwanted Memories. *Science*, 303(5655), 232-235. <https://doi.org/10.1126/science.1089504>
- Apfel, B. A., Ross, J., Hlavin, J., Meyerhoff, D. J., Metzler, T. J., Marmar, C. R., Weiner, M. W., Schuff, N., & Neylan, T. C. (2011). Hippocampal Volume Differences in Gulf War Veterans with Current Versus Lifetime Posttraumatic Stress Disorder Symptoms. *Biological Psychiatry*, 69(6), 541-548. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.044>
- Bao, X., Pal, R., Hascup, K. N., Wang, Y., Wang, W.-T., Xu, W., Hui, D., Agbas, A., Wang, X., Michaelis, M. L., Choi, I.-Y., Belousov, A. B., Gerhardt, G. A., & Michaelis, E. K. (2009). Transgenic expression of Glud1 (glutamate dehydrogenase 1) in neurons: In vivo model of enhanced glutamate release, altered synaptic plasticity, and selective neuronal vulnerability. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 29(44), 13929-13944. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4413-09.2009>
- Barrois, C. (1998). *Les névroses traumatiques* (Dunod). <https://www.dunod.com/sciences-humaines-et-sociales/nevroses-traumatiques>

- Battesti, M. (2017). Histoire de l'isolement d'un concept : Le traumatisme psychique. In *Savoir pour soigner : Le trouble de stress post-traumatique* (LaRéponseDuPsy, p. 7-22).
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. Psychological Corporation.
- Beck, Aaron T., & Beck, R. W. (1972). Screening Depressed Patients in Family Practice. *Postgraduate Medicine*, 52(6), 81-85.
<https://doi.org/10.1080/00325481.1972.11713319>
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate : A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 57(1), 289-300.
- Benoit, R. G., & Anderson, M. C. (2012). Opposing mechanisms support the voluntary forgetting of unwanted memories. *Neuron*, 76(2), 450-460.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.07.025>
- Benoit, R. G., Hulbert, J. C., Huddleston, E., & Anderson, M. C. (2015). Adaptive top-down suppression of hippocampal activity and the purging of intrusive memories from consciousness. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(1), 96-111.
https://doi.org/10.1162/jocn_a_00696
- Berron, D., Vieweg, P., Hochkeppler, A., Pluta, J. B., Ding, S.-L., Maass, A., Luther, A., Xie, L., Das, S. R., Wolk, D. A., Wolbers, T., Yushkevich, P. A., Düzel, E., & Wisse, L. E. M. (2017). A protocol for manual segmentation of medial temporal lobe subregions in

- 7Tesla MRI. *NeuroImage: Clinical*, 15, 466-482.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.05.022>
- Berron, David, Schütze, H., Maass, A., Cardenas-Blanco, A., Kuijf, H. J., Kumaran, D., & Düzel, E. (2016). Strong Evidence for Pattern Separation in Human Dentate Gyrus. *Journal of Neuroscience*, 36(29), 7569-7579.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0518-16.2016>
- Besnard, A., & Sahay, A. (2016). Adult Hippocampal Neurogenesis, Fear Generalization, and Stress. *Neuropsychopharmacology*, 41(1), 24-44.
<https://doi.org/10.1038/npp.2015.167>
- Bessa, J. M., Ferreira, D., Melo, I., Marques, F., Cerqueira, J. J., Palha, J. A., Almeida, O. F. X., & Sousa, N. (2009). The mood-improving actions of antidepressants do not depend on neurogenesis but are associated with neuronal remodeling. *Molecular Psychiatry*, 14(8), 764-773. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.119>
- Blanchard, E. B., Buckley, T. C., Hickling, E. J., & Taylor, A. E. (1998). Posttraumatic stress disorder and comorbid major depression : Is the correlation an illusion? *Journal of Anxiety Disorders*, 12(1), 21-37. [https://doi.org/10.1016/s0887-6185\(97\)00047-9](https://doi.org/10.1016/s0887-6185(97)00047-9)
- Blanchard, E. B., Hickling, E. J., Barton, K. A., Taylor, A. E., Loos, W. R., & Jones-Alexander, J. (1996). One-year prospective follow-up of motor vehicle accident victims. *Behaviour Research and Therapy*, 34(10), 775-786.
[https://doi.org/10.1016/0005-7967\(96\)00038-1](https://doi.org/10.1016/0005-7967(96)00038-1)
- Blevins, C. A., Weathers, F. W., Davis, M. T., Witte, T. K., & Domino, J. L. (2015). The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5) : Development and Initial

- Psychometric Evaluation. *Journal of Traumatic Stress*, 28(6), 489-498.
<https://doi.org/10.1002/jts.22059>
- Boccia, M., D'Amico, S., Bianchini, F., Marano, A., Giannini, A. M., & Piccardi, L. (2016). Different neural modifications underpin PTSD after different traumatic events: An fMRI meta-analytic study. *Brain Imaging and Behavior*, 10(1), 226-237.
<https://doi.org/10.1007/s11682-015-9387-3>
- Boldrini, M., Fulmore, C. A., Tartt, A. N., Simeon, L. R., Pavlova, I., Poposka, V., Rosoklija, G. B., Stankov, A., Arango, V., Dwork, A. J., Hen, R., & Mann, J. J. (2018). Human Hippocampal Neurogenesis Persists throughout Aging. *Cell Stem Cell*, 22(4), 589-599.e5. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.03.015>
- Boldrini, M., Santiago, A. N., Hen, R., Dwork, A. J., Rosoklija, G. B., Tamir, H., Arango, V., & John Mann, J. (2013). Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 38(6), 1068-1077. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.5>
- Boldrini, M., Underwood, M. D., Hen, R., Rosoklija, G. B., Dwork, A. J., John Mann, J., & Arango, V. (2009). Antidepressants increase neural progenitor cells in the human hippocampus. *Neuropsychopharmacology*, 34(11), 2376-2389.
<https://doi.org/10.1038/npp.2009.75>
- Bonne, O., Brandes, D., Gilboa, A., Gormi, J. M., Shenton, M. E., Pitman, R. K., & Shalev, A. Y. (2001). Longitudinal MRI study of hippocampal volume in trauma survivors

- with PTSD. *The American Journal of Psychiatry*, 158(8), 1248-1251.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.8.1248>
- Brady, K. T., & Clary, C. M. (2003). Affective and anxiety comorbidity in post-traumatic stress disorder treatment trials of sertraline. *Comprehensive Psychiatry*, 44(5), 360-369. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(03\)00111-1](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(03)00111-1)
- Branču, M., Mann-Wrobel, M., Beckham, J. C., Wagner, H. R., Elliott, A., Robbins, A. T., Wong, M., Berchuck, A. E., & Runnals, J. J. (2016). Subthreshold posttraumatic stress disorder: A meta-analytic review of DSM-IV prevalence and a proposed DSM-5 approach to measurement. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, 8(2), 222-232. <https://doi.org/10.1037/tra0000078>
- Breslau, N. (1991). Traumatic Events and Posttraumatic Stress Disorder in an Urban Population of Young Adults. *Archives of General Psychiatry*, 48(3), 216. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1991.01810270028003>
- Breslau, N., Lucia, V. C., & Davis, G. C. (2004). Partial PTSD versus full PTSD: An empirical examination of associated impairment. *Psychological Medicine*, 34(7), 1205-1214. <https://doi.org/10.1017/s0033291704002594>
- Brewin, C. R. (2018). Memory and Forgetting. *Current Psychiatry Reports*, 20(10), 87. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0950-7>
- Brewin, C. R., Gregory, J. D., Lipton, M., & Burgess, N. (2010). Intrusive Images in Psychological Disorders. *Psychological Review*, 117(1), 210-232. <https://doi.org/10.1037/a0018113>

- Bromis, K., Calem, M., Reinders, A. A. T. S., Williams, S. C. R., & Kempton, M. J. (2018). Meta-Analysis of 89 Structural MRI Studies in Posttraumatic Stress Disorder and Comparison With Major Depressive Disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *175*(10), 989-998. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17111199>
- Brunet, A., St-Hilaire, A., Jehel, L., & King, S. (2003). Validation of a French Version of the Impact of Event Scale-Revised. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *48*(1), 56-61. <https://doi.org/10.1177/070674370304800111>
- Cameron, H. A., & McKay, R. D. G. (2001). Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *The Journal of Comparative Neurology*, *435*(4), 406-417. <https://doi.org/10.1002/cne.1040>
- Careaga, M. B. L., Girardi, C. E. N., & Suchecki, D. (2016). Understanding posttraumatic stress disorder through fear conditioning, extinction and reconsolidation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *71*, 48-57. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.023>
- Carr, V. A., Rissman, J., & Wagner, A. D. (2010). Imaging the human medial temporal lobe with high-resolution fMRI. *Neuron*, *65*(3), 298-308. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.12.022>
- Catarino, A., Küpper, C. S., Werner-Seidler, A., Dalgleish, T., & Anderson, M. C. (2015). Failing to Forget. *Psychological Science*, *26*(5), 604-616. <https://doi.org/10.1177/0956797615569889>
- Chen, L. W., Sun, D., Davis, S. L., Haswell, C. C., Dennis, E. L., Swanson, C. A., Whelan, C. D., Gutman, B., Jahanshad, N., Iglesias, J. E., Thompson, P., Mid-Atlantic MIRECC Workgroup, Wagner, H. R., Saemann, P., LaBar, K. S., & Morey, R. A. (2018).

- Smaller hippocampal CA1 subfield volume in posttraumatic stress disorder. *Depression and Anxiety*, 35(11), 1018-1029. <https://doi.org/10.1002/da.22833>
- Chidiac, N., & Crocq, L. (2010). Le psychotrauma. Stress et trauma. Considérations historiques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 168(4), 311-319. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2010.03.013>
- Cloitre, M., Garvert, D. W., Brewin, C. R., Bryant, R. A., & Maercker, A. (2013). Evidence for proposed ICD-11 PTSD and complex PTSD : A latent profile analysis. *European Journal of Psychotraumatology*, 4. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v4i0.20706>
- Crocq, L. (2014). *Traumatismes psychiques : Prise en charge psychologique des victimes*. (Elsevier Health Sciences France).
- Cukor, J., Wyka, K., Jayasinghe, N., & Difede, J. (2010). The nature and course of subthreshold PTSD. *Journal of Anxiety Disorders*, 24(8), 918-923. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2010.06.017>
- Curlik, D. M., & Shors, T. J. (2013). Training your brain : Do mental and physical (MAP) training enhance cognition through the process of neurogenesis in the hippocampus? *Neuropharmacology*, 64, 506-514. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.027>
- Curlik, Daniel M., DiFeo, G., & Shors, T. J. (2014). Preparing for adulthood : Thousands upon thousands of new cells are born in the hippocampus during puberty, and most survive with effortful learning. *Frontiers in Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00070>
- Czéh, B., Varga, Z. K. K., Henningsen, K., Kovács, G. L., Miseta, A., & Wiborg, O. (2015a). Chronic stress reduces the number of GABAergic interneurons in the adult rat

- hippocampus, dorsal-ventral and region-specific differences. *Hippocampus*, 25(3), 393-405. <https://doi.org/10.1002/hipo.22382>
- Czéh, B., Varga, Z. K. K., Henningsen, K., Kovács, G. L., Miseta, A., & Wiborg, O. (2015b). Chronic stress reduces the number of GABAergic interneurons in the adult rat hippocampus, dorsal-ventral and region-specific differences. *Hippocampus*, 25(3), 393-405. <https://doi.org/10.1002/hipo.22382>
- De Bellis, M. D., Hall, J., Boring, A. M., Frustaci, K., & Moritz, G. (2001). A pilot longitudinal study of hippocampal volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 50(4), 305-309. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(01\)01105-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01105-2)
- De Bellis, Michael D., Hooper, S. R., Woolley, D. P., & Shenk, C. E. (2010). Demographic, Maltreatment, and Neurobiological Correlates of PTSD Symptoms in Children and Adolescents. *Journal of Pediatric Psychology*, 35(5), 570-577. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsp116>
- De Bellis, Michael D., Keshavan, M. S., Shifflett, H., Iyengar, S., Beers, S. R., Hall, J., & Moritz, G. (2002). Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: A sociodemographically matched study. *Biological Psychiatry*, 52(11), 1066-1078. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01459-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01459-2)
- de Flores, R., Berron, D., Ding, S.-L., Ittyerah, R., Pluta, J. B., Xie, L., Adler, D. H., Robinson, J. L., Schuck, T., Trojanowski, J. Q., Grossman, M., Liu, W., Pickup, S., Das, S. R., Wolk, D. A., Yushkevich, P. A., & Wisse, L. E. M. (2019). Characterization of hippocampal subfields using ex vivo MRI and histology data :

- Lessons for in vivo segmentation. *Hippocampus*, n/a(n/a).
<https://doi.org/10.1002/hipo.23172>
- de Flores, R., la Joie, R., Landeau, B., Perrotin, A., Mézenge, F., de la Sayette, V., Eustache, F., Desgranges, B., & Chételat, G. (2015). Effects of age and Alzheimer's disease on hippocampal subfields. *Human Brain Mapping*, 36(2), 463-474.
<https://doi.org/10.1002/hbm.22640>
- Dégeilh, F., Viard, A., Guénolé, F., Gaubert, M., Egler, P.-J., Egret, S., Gerardin, P., Baleyte, J.-M., Eustache, F., Dayana, J., & Guillery-Girard, B. (2017). Functional brain alterations during self-reference processing in adolescents with sexual abuse-related post-traumatic stress disorder : A preliminary report. *Neurocase*, 23(1), 52-59.
<https://doi.org/10.1080/13554794.2017.1290807>
- den Heijer, T., Tiemeier, H., Luijendijk, H. J., van der Lijn, F., Koudstaal, P. J., Hofman, A., & Breteler, M. M. B. (2011). A study of the bidirectional association between hippocampal volume on magnetic resonance imaging and depression in the elderly. *Biological Psychiatry*, 70(2), 191-197. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.04.014>
- Den Ouden, L., Kandola, A., Suo, C., Hendrikse, J., Costa, R. J. S., Watt, M. J., Lorenzetti, V., Chye, Y., Parkes, L., Sabaroedin, K., & Yücel, M. (2018). The Influence of Aerobic Exercise on Hippocampal Integrity and Function : Preliminary Findings of a Multi-Modal Imaging Analysis. *Brain Plasticity*, 4(2), 211-216.
<https://doi.org/10.3233/BPL-170053>

- Desmedt, A., Marighetto, A., & Piazza, P.-V. (2015). Abnormal Fear Memory as a Model for Posttraumatic Stress Disorder. *Biological Psychiatry*, 78(5), 290-297. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.06.017>
- Dhanabalan, G., Le Maître, T. W., Bogdanovic, N., Alkass, K., & Druid, H. (2018). Hippocampal granule cell loss in human chronic alcohol abusers. *Neurobiology of Disease*, 120, 63-75. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.011>
- DiFeo, G., & Shors, T. J. (2017). Mental and physical skill training increases neurogenesis via cell survival in the adolescent hippocampus. *Brain Research*, 1654(Pt B), 95-101. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.08.015>
- Dugas, M., & Bouvard, M. (1996). French version of the children depression inventory. In J. Guelfi (Éd.), *L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie* (p. 543-548). Pierre Fabre.
- Duvernoy, H. (2005). *The Human Hippocampus : Functional Anatomy, Vascularization and Serial Sections with MRI*. Springer-Verlag.
- Edelmann, E., Cepeda-Prado, E., & Leßmann, V. (2017). Coexistence of Multiple Types of Synaptic Plasticity in Individual Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2017.00007>
- Ehlers, A. (2010). Understanding and Treating Unwanted Trauma Memories in Posttraumatic Stress Disorder. *Zeitschrift Fur Psychologie*, 218(2), 141-145. <https://doi.org/10.1027/0044-3409/a000021>
- Eiland, L., Ramroop, J., Hill, M. N., Manley, J., & McEwen, B. S. (2012). Chronic juvenile stress produces corticolimbic dendritic architectural remodeling and modulates

- emotional behavior in male and female rats. *Psychoneuroendocrinology*, 37(1), 39-47.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.04.015>
- Erichsen, J. E. (1866). *On Railway and Other Injuries of the Nervous System*. Walton and Maberly.
- Erickson, K. I., Voss, M. W., Prakash, R. S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J. S., Heo, S., Alves, H., White, S. M., Wojcicki, T. R., Mailey, E., Vieira, V. J., Martin, S. A., Pence, B. D., Woods, J. A., McAuley, E., & Kramer, A. F. (2011). Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(7), 3017-3022.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A.-M., Nordborg, C., Peterson, D. A., & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, 4(11), 1313-1317. <https://doi.org/10.1038/3305>
- Eustache, F., & Peschanski, D. (2017). 13-Novembre : Un vaste programme de recherche transdisciplinaire sur la construction de la mémoire. *médecine/sciences*, 33(3), 211-212. <https://doi.org/10.1051/medsci/20173303001>
- Fanselow, M. S., & Dong, H.-W. (2010). Are the Dorsal and Ventral Hippocampus Functionally Distinct Structures? *Neuron*, 65(1), 7-19.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.11.031>
- Fenster, R. J., Lebois, L. A. M., Ressler, K. J., & Suh, J. (2018). Brain circuit dysfunction in post-traumatic stress disorder : From mouse to man. *Nature reviews. Neuroscience*, 19(9), 535-551. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0039-7>

- Foa, E. B., Keane, T. M., Friedman, M. J., & Cohen, J. A. (2009). *Effective treatments for PTSD: Practice guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies, 2nd ed.* Guilford Press.
- Friston, K. J., Harrison, L., & Penny, W. (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)
- Furay, A. R., Bruestle, A. E., & Herman, J. P. (2008). The Role of the Forebrain Glucocorticoid Receptor in Acute and Chronic Stress. *Endocrinology*, *149*(11), 5482-5490. <https://doi.org/10.1210/en.2008-0642>
- Gagnepain, P., Henson, R. N., & Anderson, M. C. (2014). Suppressing unwanted memories reduces their unconscious influence via targeted cortical inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(13), E1310-E1319. <https://doi.org/10.1073/pnas.1311468111>
- Gagnepain, P., Hulbert, J., & Anderson, M. C. (2017). Parallel Regulation of Memory and Emotion Supports the Suppression of Intrusive Memories. *The Journal of Neuroscience*, *37*(27), 6423-6441. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2732-16.2017>
- Gao, J., Wang, H., Liu, Y., Li, Y., Chen, C., Liu, L., Wu, Y., Li, S., & Yang, C. (2014). Glutamate and GABA imbalance promotes neuronal apoptosis in hippocampus after stress. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *20*, 499-512. <https://doi.org/10.12659/MSM.890589>
- Garfinkel, S. N., Abelson, J. L., King, A. P., Sripada, R. K., Wang, X., Gaines, L. M., & Liberzon, I. (2014). Impaired contextual modulation of memories in PTSD : An fMRI and psychophysiological study of extinction retention and fear renewal. *The Journal of*

- Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 34(40), 13435-13443. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4287-13.2014>
- Gilbert, P. E., Kesner, R. P., & Lee, I. (2001). Dissociating hippocampal subregions: A double dissociation between dentate gyrus and CA1. *Hippocampus*, 11(6), 626-636. <https://doi.org/10.1002/hipo.1077>
- Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Ciszewski, A., Kasai, K., Lasko, N. B., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2002). Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nature neuroscience*, 5(11), 1242-1247. <https://doi.org/10.1038/nn958>
- Giourou, E., Skokou, M., Andrew, S. P., Alexopoulou, K., Gourzis, P., & Jelastopulu, E. (2018). Complex posttraumatic stress disorder: The need to consolidate a distinct clinical syndrome or to reevaluate features of psychiatric disorders following interpersonal trauma? *World Journal of Psychiatry*, 8(1), 12-19. <https://doi.org/10.5498/wjp.v8.i1.12>
- Giuliano, A., Donatelli, G., Cosottini, M., Tosetti, M., Retico, A., & Fantacci, M. E. (2017). Hippocampal subfields at ultra high field MRI: An overview of segmentation and measurement methods. *Hippocampus*, 27(5), 481-494. <https://doi.org/10.1002/hipo.22717>
- Gould, E. (2007). Structural plasticity. In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss, & J. O'Keefe (Éd.), *The hippocampus book* (p. 321-341). Oxford University Press.
- Green, M. R., Nottrodt, R. E., Simone, J. J., & McCormick, C. M. (2016). Glucocorticoid receptor translocation and expression of relevant genes in the hippocampus of

- adolescent and adult male rats. *Psychoneuroendocrinology*, 73, 32-41.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.07.210>
- Grupe, D. W., Hushek, B. A., Davis, K., Schoen, A. J., Wielgosz, J., Nitschke, J. B., & Davidson, R. J. (2019). Elevated perceived threat is associated with reduced hippocampal volume in combat veterans. *Scientific Reports*, 9.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-51533-x>
- Grupe, D. W., Hushek, B. A., Ellis, K., Schoen, A. J., Wielgosz, J., Nitschke, J. B., & Davidson, R. J. (2018). Perceived threat bias and reduced hippocampal volume in combat veterans. *BioRxiv*, 313221. <https://doi.org/10.1101/313221>
- Gujral, S., Aizenstein, H., Reynolds, C. F., Butters, M. A., & Erickson, K. I. (2017). Exercise Effects on Depression : Possible Neural Mechanisms. *General hospital psychiatry*, 49, 2-10. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2017.04.012>
- Gurvits, T. V., Shenton, M. E., Hokama, H., Ohta, H., Lasko, N. B., Gilbertson, M. W., Orr, S. P., Kikinis, R., Jolesz, F. A., McCarley, R. W., & Pitman, R. K. (1996). Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic, combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 40(11), 1091-1099.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(96\)00229-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00229-6)
- Hajszan, T., Dow, A., Warner-Schmidt, J. L., Szigeti-Buck, K., Sallam, N. L., Parducz, A., Leranath, C., & Duman, R. S. (2009). Remodeling of Hippocampal Spine Synapses in the Rat Learned Helplessness Model of Depression. *Biological Psychiatry*, 65(5), 392-400. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.031>

- Hayes, J. P., Hayes, S., Miller, D. R., Lafleche, G., Logue, M. W., & Verfaellie, M. (2017). Automated measurement of hippocampal subfields in PTSD: Evidence for smaller dentate gyrus volume. *Journal of Psychiatric Research*, *95*, 247-252. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.09.007>
- He, J., & Crews, F. T. (2007). Neurogenesis decreases during brain maturation from adolescence to adulthood. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *86*(2), 327-333. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.11.003>
- Hedges, D. W., & Woon, F. L. (2010). Alcohol use and hippocampal volume deficits in adults with posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Biological Psychology*, *84*(2), 163-168. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2010.03.002>
- Hegberg, N. J., Hayes, J. P., & Hayes, S. M. (2019). Exercise Intervention in PTSD: A Narrative Review and Rationale for Implementation. *Frontiers in Psychiatry*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00133>
- Heine, V. M., Maslam, S., Zareno, J., Joëls, M., & Lucassen, P. J. (2004). Suppressed proliferation and apoptotic changes in the rat dentate gyrus after acute and chronic stress are reversible. *The European Journal of Neuroscience*, *19*(1), 131-144.
- Herman, J. L. (1992). Complex PTSD: A syndrome in survivors of prolonged and repeated trauma. *Journal of Traumatic Stress*, *5*(3), 377-391. <https://doi.org/10.1002/jts.2490050305>
- Hill, A. S., Sahay, A., & Hen, R. (2015). Increasing Adult Hippocampal Neurogenesis is Sufficient to Reduce Anxiety and Depression-Like Behaviors. *Neuropsychopharmacology*, *40*(10), 2368-2378. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.85>

- Hu, W., Zhang, M., Czéh, B., Flügge, G., & Zhang, W. (2010). Stress Impairs GABAergic Network Function in the Hippocampus by Activating Nongenomic Glucocorticoid Receptors and Affecting the Integrity of the Parvalbumin-Expressing Neuronal Network. *Neuropsychopharmacology*, 35(8), 1693-1707. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.31>
- Huang, Y., Coupland, N. J., Lebel, R. M., Carter, R., Seres, P., Wilman, A. H., & Malykhin, N. V. (2013). Structural Changes in Hippocampal Subfields in Major Depressive Disorder : A High-Field Magnetic Resonance Imaging Study. *Biological Psychiatry*, 74(1), 62-68. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.005>
- Hueston, C. M., Cryan, J. F., & Nolan, Y. M. (2017). Stress and adolescent hippocampal neurogenesis : Diet and exercise as cognitive modulators. *Translational Psychiatry*, 7(4), e1081. <https://doi.org/10.1038/tp.2017.48>
- Hulbert, J. C., & Anderson, M. C. (2018). What Doesn't Kill You Makes You Stronger : Psychological Trauma and Its Relationship to Enhanced Memory Control. *Journal of Experimental Psychology. General*, 147(12), 1931-1949. <https://doi.org/10.1037/xge0000461>
- Husky, M. M., Lépine, J.-P., Gasquet, I., & Kovess-Masfety, V. (2015). Exposure to Traumatic Events and Posttraumatic Stress Disorder in France : Results From the WMH Survey. *Journal of Traumatic Stress*, 28(4), 275-282. <https://doi.org/10.1002/jts.22020>
- Hüttenrauch, M., Salinas, G., & Wirths, O. (2016). Effects of Long-Term Environmental Enrichment on Anxiety, Memory, Hippocampal Plasticity and Overall Brain Gene

- Expression in C57BL6 Mice. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00062>
- Iglesias, J. E., Augustinack, J. C., Nguyen, K., Player, C. M., Player, A., Wright, M., Roy, N., Frosch, M. P., McKee, A. C., Wald, L. L., Fischl, B., Van Leemput, K., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. (2015). A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *NeuroImage*, 115, 117-137. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.04.042>
- Isgor, C., Kabbaj, M., Akil, H., & Watson, S. J. (2004). Delayed effects of chronic variable stress during peripubertal-juvenile period on hippocampal morphology and on cognitive and stress axis functions in rats. *Hippocampus*, 14(5), 636-648. <https://doi.org/10.1002/hipo.10207>
- Jacobson, L., & Sapolsky, R. (1991). The Role of the Hippocampus in Feedback Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Axis. *Endocrine Reviews*, 12(2), 118-134. <https://doi.org/10.1210/edrv-12-2-118>
- Ji, J., & Maren, S. (2007). Hippocampal involvement in contextual modulation of fear extinction. *Hippocampus*, 17(9), 749-758. <https://doi.org/10.1002/hipo.20331>
- Jovanovic, T., Kazama, A., Bachevalier, J., & Davis, M. (2012). Impaired safety signal learning may be a biomarker of PTSD. *Neuropharmacology*, 62(2), 695-704. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.02.023>
- Kalisch, R., Baker, D. G., Basten, U., Boks, M. P., Bonanno, G. A., Brummelman, E., Chmitorz, A., Fernández, G., Fiebach, C. J., Galatzer-Levy, I., Geuze, E., Groppa, S.,

- Helmreich, I., Hendler, T., Hermans, E. J., Jovanovic, T., Kubiak, T., Lieb, K., Lutz, B., ... Kleim, B. (2017). The resilience framework as a strategy to combat stress-related disorders. *Nature Human Behaviour*, 1(11), 784-790.
<https://doi.org/10.1038/s41562-017-0200-8>
- Kaouane, N. (2010). *Mémoire émotionnelle normale et pathologique : Implication des glucocorticoïdes intra-hippocampiques (thèse de doctorat)*. Université de Bordeaux.
- Kaouane, N., Porte, Y., Vallée, M., Brayda-Bruno, L., Mons, N., Calandreau, L., Marighetto, A., Piazza, P. V., & Desmedt, A. (2012). Glucocorticoids can induce PTSD-like memory impairments in mice. *Science (New York, N.Y.)*, 335(6075), 1510-1513.
<https://doi.org/10.1126/science.1207615>
- Keding, T. J., & Herringa, R. J. (2015). Abnormal Structure of Fear Circuitry in Pediatric Post-Traumatic Stress Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 40(3), 537-545.
<https://doi.org/10.1038/npp.2014.239>
- Kempermann, G. (2008). The neurogenic reserve hypothesis : What is adult hippocampal neurogenesis good for? *Trends in Neurosciences*, 31(4), 163-169.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.01.002>
- Kesner, R. P., Lee, I., & Gilbert, P. (2004). A behavioral assessment of hippocampal function based on a subregional analysis. *Reviews in the Neurosciences*, 15(5), 333-351.
<https://doi.org/10.1515/revneuro.2004.15.5.333>
- Kessler, R. C., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Benjet, C., Bromet, E. J., Cardoso, G., Degenhardt, L., de Girolamo, G., Dinolova, R. V., Ferry, F., Florescu, S., Gureje, O., Haro, J. M., Huang, Y., Karam, E. G., Kawakami, N., Lee, S., Lepine, J.-P., Levinson,

- D., ... Koenen, K. C. (2017). Trauma and PTSD in the WHO World Mental Health Surveys. *European Journal of Psychotraumatology*, 8(sup5).
<https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1353383>
- Khalaf, O., Resch, S., Dixsaut, L., Gorden, V., Glauser, L., & Gräff, J. (2018). Reactivation of recall-induced neurons contributes to remote fear memory attenuation. *Science*, 360(6394), 1239-1242. <https://doi.org/10.1126/science.aas9875>
- Kheirbek, M. A., Klemenhagen, K. C., Sahay, A., & Hen, R. (2012). Neurogenesis and generalization: A new approach to stratify and treat anxiety disorders. *Nature neuroscience*, 15(12), 1613-1620. <https://doi.org/10.1038/nn.3262>
- Kida, S. (2019). Reconsolidation/destabilization, extinction and forgetting of fear memory as therapeutic targets for PTSD. *Psychopharmacology*, 236(1), 49-57.
<https://doi.org/10.1007/s00213-018-5086-2>
- Kühn, S., Charlet, K., Schubert, F., Kiefer, F., Zimmermann, P., Heinz, A., & Gallinat, J. (2014). Plasticity of Hippocampal Subfield Volume Cornu Ammonis 2+3 Over the Course of Withdrawal in Patients With Alcohol Dependence. *JAMA Psychiatry*, 71(7), 806-811. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.352>
- La Joie, R., Fouquet, M., Mézenge, F., Landeau, B., Villain, N., Mevel, K., Pélerin, A., Eustache, F., Desgranges, B., & Chételat, G. (2010). Differential effect of age on hippocampal subfields assessed using a new high-resolution 3T MR sequence. *NeuroImage*, 53(2), 506-514. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.024>
- La Joie, R., Perrotin, A., de La Sayette, V., Egret, S., Doeuvre, L., Belliard, S., Eustache, F., Desgranges, B., & Chételat, G. (2013). Hippocampal subfield volumetry in mild

- cognitive impairment, Alzheimer's disease and semantic dementia. *NeuroImage. Clinical*, 3, 155-162. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.08.007>
- Landré, L., Destrieux, C., Baudry, M., Barantin, L., Cottier, J.-P., Martineau, J., Hommet, C., Isingrini, M., Belzung, C., Gaillard, P., Camus, V., & El Hage, W. (2010). Preserved subcortical volumes and cortical thickness in women with sexual abuse-related PTSD. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 183(3), 181-186. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.01.015>
- Lavenex, P., & Banta Lavenex, P. (2013). Building hippocampal circuits to learn and remember : Insights into the development of human memory. *Behavioural Brain Research*, 254, 8-21. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.02.007>
- Layton, B., & Krikorian, R. (2002). Memory Mechanisms in Posttraumatic Stress Disorder. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 14(3), 254-261. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.3.254>
- Leal, G., Comprido, D., & Duarte, C. B. (2014). BDNF-induced local protein synthesis and synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, 76 Pt C, 639-656. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.04.005>
- Lee, J., Im, S.-J., Lee, S.-G., Stadlin, A., Son, J.-W., Shin, C.-J., Ju, G., Lee, S.-I., & Kim, S. (2016). Volume of hippocampal subfields in patients with alcohol dependence. *Psychiatry Research. Neuroimaging*, 258, 16-22. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2016.10.009>

- Legleye, S., Karila, L., Beck, F., & Reynaud, M. (2007). Validation of the CAST, a general population Cannabis Abuse Screening Test. *Journal of Substance Use, 12*(4), 233-242. <https://doi.org/10.1080/14659890701476532>
- Levy, B. H., & Tasker, J. G. (2012). Synaptic regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis and its modulation by glucocorticoids and stress. *Frontiers in Cellular Neuroscience, 6*. <https://doi.org/10.3389/fncel.2012.00024>
- Levy, B. J., & Anderson, M. C. (2012). Purging of Memories from Conscious Awareness Tracked in the Human Brain. *The Journal of Neuroscience, 32*(47), 16785-16794. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2640-12.2012>
- Lewerenz, J., & Maher, P. (2015). Chronic Glutamate Toxicity in Neurodegenerative Diseases—What is the Evidence? *Frontiers in Neuroscience, 9*. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00469>
- Lewis, S. J., Arseneault, L., Caspi, A., Fisher, H. L., Matthews, T., Moffitt, T. E., Odgers, C. L., Stahl, D., Teng, J. Y., & Danese, A. (2019). The epidemiology of trauma and post-traumatic stress disorder in a representative cohort of young people in England and Wales. *The Lancet. Psychiatry, 6*(3), 247-256. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30031-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30031-8)
- Liberzon, I., & Abelson, J. L. (2016). Context Processing and the Neurobiology of Post-Traumatic Stress Disorder. *Neuron, 92*(1), 14-30. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.039>

- Liberzon, I., Duval, E., & Joshi, S. (2017). Hippocampal-Dependent Pattern Separation and Completion of Complex Contextual Scenes. *Biological Psychiatry*, *81*(10), S150. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.02.383>
- Lin, T.-W., Tsai, S.-F., & Kuo, Y.-M. (2018). Physical Exercise Enhances Neuroplasticity and Delays Alzheimer's Disease. *Brain Plasticity*, *4*(1), 95-110. <https://doi.org/10.3233/BPL-180073>
- Lissek, S., & van Meurs, B. (2015). Learning models of PTSD : Theoretical accounts and psychobiological evidence. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *98*(3 Pt 2), 594-605. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.11.006>
- Liu, H., Petukhova, M. V., Sampson, N. A., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Andrade, L. H., Bromet, E. J., de Girolamo, G., Haro, J. M., Hinkov, H., Kawakami, N., Koenen, K. C., Kovess-Masfety, V., Lee, S., Medina-Mora, M. E., Navarro-Mateu, F., O'Neill, S., Piazza, M., Posada-Villa, J., ... Kessler, R. C. (2017). Association of DSM-IV Posttraumatic Stress Disorder With Traumatic Experience Type and History in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *JAMA psychiatry*, *74*(3), 270-281. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.3783>
- Logue, M. W., van Rooij, S. J. H., Dennis, E. L., Davis, S. L., Hayes, J. P., Stevens, J. S., Densmore, M., Haswell, C. C., Ipser, J., Koch, S. B. J., Korgaonkar, M., Lebois, L. A. M., Peverill, M., Baker, J. T., Boedhoe, P. S. W., Frijling, J. L., Gruber, S. A., Harpaz-Rotem, I., Jahanshad, N., ... Morey, R. A. (2018). Smaller Hippocampal Volume in Posttraumatic Stress Disorder : A Multisite ENIGMA-PGC Study: Subcortical

- Volumetry Results From Posttraumatic Stress Disorder Consortia. *Biological psychiatry*, 83(3), 244-253. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.09.006>
- Lupien, S. J., Maheu, F., Tu, M., Fiocco, A., & Schramek, T. E. (2007). The effects of stress and stress hormones on human cognition : Implications for the field of brain and cognition. *Brain and Cognition*, 65(3), 209-237. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2007.02.007>
- MacQueen, G. M., Campbell, S., McEwen, B. S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R. T., Nahmias, C., & Young, L. T. (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(3), 1387-1392. <https://doi.org/10.1073/pnas.0337481100>
- Maren, S., Phan, K. L., & Liberzon, I. (2013). The contextual brain : Implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nature reviews. Neuroscience*, 14(6), 417-428. <https://doi.org/10.1038/nrn3492>
- Mary, A., Dayan, J., Leone, G., Postel, C., Fraise, F., Malle, C., Vallée, T., Klein-Peschanski, C., Viader, F., de La Sayette, V., Peschanski, D., Eustache, F., & Gagnepain, P. (in press). Resilience after trauma : The role of memory suppression. *Science*.
- McCormick, C. M., Thomas, C. M., Sheridan, C. S., Nixon, F., Flynn, J. A., & Mathews, I. Z. (2012). Social instability stress in adolescent male rats alters hippocampal neurogenesis and produces deficits in spatial location memory in adulthood. *Hippocampus*, 22(6), 1300-1312. <https://doi.org/10.1002/hipo.20966>

- McEwen, B. S., Bowles, N. P., Gray, J. D., Hill, M. N., Hunter, R. G., Karatsoreos, I. N., & Nasca, C. (2015). Mechanisms of stress in the brain. *Nature neuroscience*, *18*(10), 1353-1363. <https://doi.org/10.1038/nn.4086>
- McEwen, B. S., Nasca, C., & Gray, J. D. (2016). Stress Effects on Neuronal Structure : Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology*, *41*(1), 3-23. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.171>
- McKinnon, M. C., Yucel, K., Nazarov, A., & MacQueen, G. M. (2009). A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, *34*(1), 41-54.
- McLaughlin, K. A., Koenen, K. C., Hill, E. D., Petukhova, M., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., & Kessler, R. C. (2013). Trauma Exposure and Posttraumatic Stress Disorder in a National Sample of Adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *52*(8), 815-830.e14. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.05.011>
- Meng, L., Jiang, J., Jin, C., Liu, J., Zhao, Y., Wang, W., Li, K., & Gong, Q. (2016). Trauma-specific Grey Matter Alterations in PTSD. *Scientific Reports*, *6*(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/srep33748>
- Meng, Y., Qiu, C., Zhu, H., Lama, S., Lui, S., Gong, Q., & Zhang, W. (2014). Anatomical deficits in adult posttraumatic stress disorder : A meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Behavioural Brain Research*, *270*, 307-315. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.05.021>
- Milad, M. R., Orr, S. P., Lasko, N. B., Chang, Y., Rauch, S. L., & Pitman, R. K. (2008). Presence and acquired origin of reduced recall for fear extinction in PTSD : Results of

- a twin study. *Journal of Psychiatric Research*, 42(7), 515-520.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.01.017>
- Milad, M. R., Pitman, R. K., Ellis, C. B., Gold, A. L., Shin, L. M., Lasko, N. B., Zeidan, M. A., Handwerker, K., Orr, S. P., & Rauch, S. L. (2009). Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 66(12), 1075-1082. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.06.026>
- Miller, B. R., & Hen, R. (2015). THE CURRENT STATE OF THE NEUROGENIC THEORY OF DEPRESSION AND ANXIETY. *Current opinion in neurobiology*, 0, 51-58. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.08.012>
- Mitani, A., & Tanaka, K. (2003). Functional changes of glial glutamate transporter GLT-1 during ischemia: An in vivo study in the hippocampal CA1 of normal mice and mutant mice lacking GLT-1. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 23(18), 7176-7182.
- Moghaddam, B., Bolinao, M. L., Stein-Behrens, B., & Sapolsky, R. (1994). Glucocorticoids mediate the stress-induced extracellular accumulation of glutamate. *Brain Research*, 655(1), 251-254. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)91622-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)91622-5)
- Monfils, M.-H., Cowansage, K. K., Klann, E., & LeDoux, J. E. (2009). Extinction-Reconsolidation Boundaries: Key to Persistent Attenuation of Fear Memories. *Science*, 324(5929), 951-955. <https://doi.org/10.1126/science.1167975>
- Moreno-Jiménez, E. P., Flor-García, M., Terreros-Roncal, J., Rábano, A., Cafini, F., Pallas-Bazarra, N., Ávila, J., & Llorens-Martín, M. (2019). Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with

- Alzheimer's disease. *Nature Medicine*, 25(4), 554. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0375-9>
- Morey, R. A., Haswell, C. C., Hooper, S. R., & De Bellis, M. D. (2016). Amygdala, Hippocampus, and Ventral Medial Prefrontal Cortex Volumes Differ in Maltreated Youth with and without Chronic Posttraumatic Stress Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 41(3), 791-801. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.205>
- Morgan, C. A., Grillon, C., Southwick, S. M., Davis, M., & Charney, D. S. (1995). Fear-potentiated startle in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 38(6), 378-385. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(94\)00321-S](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00321-S)
- Mota, N. P., Tsai, J., Sareen, J., Marx, B. P., Wisco, B. E., Harpaz-Rotem, I., Southwick, S. M., Krystal, J. H., & Pietrzak, R. H. (2016). High burden of subthreshold DSM-5 post-traumatic stress disorder in U.S. military veterans. *World Psychiatry*, 15(2), 185-186. <https://doi.org/10.1002/wps.20313>
- Mueller, S., Chao, L., Berman, B., & Weiner, M. (2011). Evidence for functional specialization of hippocampal subfields detected by MR subfield volumetry on high resolution images at 4T. *NeuroImage*, 56(3), 851-857. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.03.028>
- Mueller, S. G., Ng, P., Neylan, T., Mackin, S., Wolkowitz, O., Mellon, S., Yan, X., Flory, J., Yehuda, R., Marmar, C. R., & Weiner, M. W. (2015). Evidence for disrupted gray matter structural connectivity in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 234(2), 194-201. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.09.006>

- Mutluer, T., Şar, V., Kose-Demiray, Ç., Arslan, H., Tamer, S., Inal, S., & Kaçar, A. Ş. (2017). Lateralization of Neurobiological Response in Adolescents with Post-Traumatic Stress Disorder Related to Severe Childhood Sexual Abuse: The Tri-Modal Reaction (T-MR) Model of Protection. *Journal of Trauma & Dissociation*, 19(1), 108-125. <https://doi.org/10.1080/15299732.2017.1304489>
- Mylle, J., & Maes, M. (2004). Partial posttraumatic stress disorder revisited. *Journal of Affective Disorders*, 78(1), 37-48. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(02\)00218-5](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(02)00218-5)
- Nishi, D., Hashimoto, K., Noguchi, H., Hamazaki, K., Hamazaki, T., & Matsuoka, Y. (2015). Glutamatergic system abnormalities in posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology*, 232(23), 4261-4268. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4052-5>
- O'Doherty, D. C. M., Chitty, K. M., Saddiqui, S., Bennett, M. R., & Lagopoulos, J. (2015). A systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging measurement of structural volumes in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, 232(1), 1-33. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2015.01.002>
- Olsen, R. K., Carr, V. A., Daugherty, A. M., La Joie, R., Amaral, R. S. C., Amunts, K., Augustinack, J. C., Bakker, A., Bender, A. R., Berron, D., Boccardi, M., Bocchetta, M., Burggren, A. C., Chakravarty, M. M., Chételat, G., de Flores, R., DeKraaker, J., Ding, S.-L., Geerlings, M. I., ... Wisse, L. E. M. (2019). Progress update from the hippocampal subfields group. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 11, 439-449. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.04.001>

- Orr, S. P., Metzger, L. J., Lasko, N. B., Macklin, M. L., Peri, T., & Pitman, R. K. (2000). De novo conditioning in trauma-exposed individuals with and without posttraumatic stress disorder. *Journal of Abnormal Psychology, 109*(2), 290-298.
- Ortiz, J. B., & Conrad, C. D. (2018). The impact from the aftermath of chronic stress on hippocampal structure and function: Is there a recovery? *Frontiers in Neuroendocrinology, 49*, 114-123. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.02.005>
- Pernet, C. R., Wilcox, R., & Rousselet, G. A. (2013). Robust Correlation Analyses: False Positive and Power Validation Using a New Open Source Matlab Toolbox. *Frontiers in Psychology, 3*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00606>
- Pietrzak, R. H., Schechter, C. B., Bromet, E. J., Katz, C. L., Reissman, D. B., Ozbay, F., Sharma, V., Crane, M., Harrison, D., Herbert, R., Levin, S. M., Luft, B. J., Moline, J. M., Stellman, J. M., Udasin, I. G., Landrigan, P. J., & Southwick, S. M. (2012). The burden of full and subsyndromal posttraumatic stress disorder among police involved in the World Trade Center rescue and recovery effort. *Journal of Psychiatric Research, 46*(7), 835-842. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.03.011>
- Pipitone, J., Park, M. T. M., Winterburn, J., Lett, T. A., Lerch, J. P., Pruessner, J. C., Lepage, M., Voineskos, A. N., & Chakravarty, M. M. (2014). Multi-atlas segmentation of the whole hippocampus and subfields using multiple automatically generated templates. *NeuroImage, 101*, 494-512. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.054>
- Pirard, P., Motreff, Y., Lavalette, C., Vandentorren, S., Baubet, T., & Messiah, A. (2018). *Enquête de santé publique post-attentats du 13 novembre 2015 (ESPA 13-*

- Novembre): *Trouble de santé post-traumatique, impact psychologique et soins, premiers résultats concernant les civils*. 38-39, 747-755.
- Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., Milad, M. R., & Liberzon, I. (2012). Biological Studies of Posttraumatic Stress Disorder. *Nature reviews. Neuroscience*, 13(11), 769-787. <https://doi.org/10.1038/nrn3339>
- Popoli, M., Yan, Z., McEwen, B. S., & Sanacora, G. (2011). The stressed synapse : The impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nature Reviews. Neuroscience*, 13(1), 22-37. <https://doi.org/10.1038/nrn3138>
- Poppenk, J., Evensmoen, H. R., Moscovitch, M., & Nadel, L. (2013). Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(5), 230-240. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.03.005>
- Postel, C., Guillery-Girard, B., & Viard, A. (2017). Développement de l'hippocampe durant l'enfance et l'adolescence. *Revue de neuropsychologie, Volume 9(1)*, 53-59.
- Postel, C., Viard, A., André, C., Guérolé, F., de Flores, R., Baleyte, J.-M., Gerardin, P., Eustache, F., Dayan, J., & Guillery-Girard, B. (2019). Hippocampal subfields alterations in adolescents with post-traumatic stress disorder. *Human Brain Mapping*, 40(4), 1244-1252. <https://doi.org/10.1002/hbm.24443>
- Quidé, Y., Andersson, F., Dufour-Rainfray, D., Descriaud, C., Brizard, B., Gissot, V., Cléry, H., Bas, M.-P. C. L., Osterreicher, S., Ogielska, M., Saint-Martin, P., & El-Hage, W. (2018). Smaller hippocampal volume following sexual assault in women is associated

- with post-traumatic stress disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(4), 312-324.
<https://doi.org/10.1111/acps.12920>
- Reed, G. M., First, M. B., Elena Medina-Mora, M., Gureje, O., Pike, K. M., & Saxena, S. (2016). Draft diagnostic guidelines for ICD-11 mental and behavioural disorders available for review and comment. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 15(2), 112-113. <https://doi.org/10.1002/wps.20322>
- Rocha, D. da, Fraise, F., Klein-Peschanski, C., Lamoureux, M., Malle, C., & Réaumont, A. (2016). Programme 13-Novembre, un an après. *Revue de neuropsychologie*, 8(4), 227-232. <https://doi.org/10.1684/nrp.2016.0399>
- Rolls, E. T. (2016). Pattern separation, completion, and categorisation in the hippocampus and neocortex. *Neurobiology of Learning and Memory*, 129, 4-28.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.07.008>
- Rolls, E. T., & Kesner, R. P. (2006). A computational theory of hippocampal function, and empirical tests of the theory. *Progress in Neurobiology*, 79(1), 1-48.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2006.04.005>
- Romeo, R. D. (2017). The impact of stress on the structure of the adolescent brain : Implications for adolescent mental health. *Brain Research*, 1654, 185-191.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.03.021>
- Rosso, I. M., Crowley, D. J., Silveri, M. M., Rauch, S. L., & Jensen, J. E. (2017). Hippocampus Glutamate and N-Acetyl Aspartate Markers of Excitotoxic Neuronal Compromise in Posttraumatic Stress Disorder. *Neuropsychopharmacology*, 42(8), 1698-1705. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.32>

- Ruan, Y.-W., Zou, B., Fan, Y., Li, Y., Lin, N., Zeng, Y.-S., Gao, T.-M., Yao, Z., & Xu, Z. C. (2006). Dendritic plasticity of CA1 pyramidal neurons after transient global ischemia. *Neuroscience*, *140*(1), 191-201. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.01.039>
- Salminen, L. E., Sämann, P. G., Zheng, Y., Dennis, E. L., Clarke-Rubright, E. K., Jahanshad, N., Iglesias, J. E., Whelan, C. D., Bruce, S. E., Hayes, J. P., Seedat, S., Averill, C. L., Baugh, L. A., Bomyea, J., Bright, J., Buckle, C. J., Choi, K., Davenport, N. D., Davidson, R. J., ... Group, for the E.-P.-P. W. (2019). Hippocampal subfield volumes are uniquely affected in PTSD and depression : International analysis of 31 cohorts from the PGC-ENIGMA PTSD Working Group. *BioRxiv*, 739094. <https://doi.org/10.1101/739094>
- Santiago, P. N., Ursano, R. J., Gray, C. L., Pynoos, R. S., Spiegel, D., Lewis-Fernandez, R., Friedman, M. J., & Fullerton, C. S. (2013). A systematic review of PTSD prevalence and trajectories in DSM-5 defined trauma exposed populations : Intentional and non-intentional traumatic events. *PloS One*, *8*(4), e59236. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059236>
- Sapolsky, R. M. (1996). Why Stress Is Bad for Your Brain. *Science*, *273*(5276), 749-750. <https://doi.org/10.1126/science.273.5276.749>
- Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., de la Fuente, J. R., & Grant, M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) : WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction (Abingdon, England)*, *88*(6), 791-804. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x>

- Schaefers, A. T. U., Grafen, K., Teuchert-Noodt, G., & Winter, Y. (2010). Synaptic Remodeling in the Dentate Gyrus, CA3, CA1, Subiculum, and Entorhinal Cortex of Mice : Effects of Deprived Rearing and Voluntary Running. *Neural Plasticity*, 2010. <https://doi.org/10.1155/2010/870573>
- Schlichting, M. L., Guarino, K. F., Schapiro, A. C., Turk-Browne, N. B., & Preston, A. R. (2017). Hippocampal Structure Predicts Statistical Learning and Associative Inference Abilities during Development. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 29(1), 37-51. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01028
- Schmitz, T. W., Correia, M. M., Ferreira, C. S., Prescot, A. P., & Anderson, M. C. (2017). Hippocampal GABA enables inhibitory control over unwanted thoughts., Hippocampal GABA enables inhibitory control over unwanted thoughts. *Nature Communications*, *Nature Communications*, 8, 8(1), 1311-1311. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00956-z>, [10.1038/s41467-017-00956-z](https://doi.org/10.1038/s41467-017-00956-z)
- Schmitz, Taylor W., Correia, M. M., Ferreira, C. S., Prescot, A. P., & Anderson, M. C. (2017). Hippocampal GABA enables inhibitory control over unwanted thoughts. *Nature Communications*, 8. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00956-z>
- Schoemaker, D., Buss, C., Head, K., Sandman, C. A., Davis, E. P., Chakravarty, M. M., Gauthier, S., & Pruessner, J. C. (2016). Hippocampus and amygdala volumes from magnetic resonance images in children : Assessing accuracy of FreeSurfer and FSL against manual segmentation. *NeuroImage*, 129, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.01.038>
- Schoenfeld, T. J., McCausland, H. C., Morris, H. D., Padmanaban, V., & Cameron, H. A. (2017). Stress and Loss of Adult Neurogenesis Differentially Reduce Hippocampal

- Volume. *Biological Psychiatry*, 82(12), 914-923.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.05.013>
- Segovia, G., Yagüe, A. G., García-Verdugo, J. M., & Mora, F. (2006). Environmental enrichment promotes neurogenesis and changes the extracellular concentrations of glutamate and GABA in the hippocampus of aged rats. *Brain Research Bulletin*, 70(1), 8-14. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2005.11.005>
- Selye, H. (1950). Stress and the General Adaptation Syndrome. *British Medical Journal*, 1(4667), 1383-1392.
- Sheline, Y. I., Sanghavi, M., Mintun, M. A., & Gado, M. H. (1999). Depression Duration But Not Age Predicts Hippocampal Volume Loss in Medically Healthy Women with Recurrent Major Depression. *The Journal of Neuroscience*, 19(12), 5034-5043. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-12-05034.1999>
- Shors, T. J., Olson, R. L., Bates, M. E., Selby, E. A., & Alderman, B. L. (2014). Mental and Physical (MAP) Training : A neurogenesis-inspired intervention that enhances health in humans. *Neurobiology of Learning and Memory*, 115, 3-9. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2014.08.012>
- Sik, A., Ylinen, A., Penttonen, M., & Buzsáki, G. (1994). Inhibitory CA1-CA3-hilar region feedback in the hippocampus. *Science*, 265(5179), 1722-1724. <https://doi.org/10.1126/science.8085161>
- Small, S. A., Schobel, S. A., Buxton, R. B., Witter, M. P., & Barnes, C. A. (2011). A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(10), 585-601. <https://doi.org/10.1038/nrn3085>

- Smith, M. A., Makino, S., Kvetnansky, R., & Post, R. M. (1995). Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, *15*(3), 1768-1777. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.15-03-01768.1995>
- Smith, M. E. (2005). Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder : A meta-analysis of structural MRI studies. *Hippocampus*, *15*(6), 798-807. <https://doi.org/10.1002/hipo.20102>
- Sorrells, S. F., Paredes, M. F., Cebrian-Silla, A., Sandoval, K., Qi, D., Kelley, K. W., James, D., Mayer, S., Chang, J., Auguste, K. I., Chang, E. F., Gutierrez, A. J., Kriegstein, A. R., Mathern, G. W., Oldham, M. C., Huang, E. J., Garcia-Verdugo, J. M., Yang, Z., & Alvarez-Buylla, A. (2018). Human hippocampal neurogenesis drops sharply in children to undetectable levels in adults. *Nature*, *555*(7696), 377-381. <https://doi.org/10.1038/nature25975>
- Sousa, N., Lukoyanov, N. V., Madeira, M. D., Almeida, O. F. X., & Paula-Barbosa, M. M. (2000). Reorganization of the morphology of hippocampal neurites and synapses after stress-induced damage correlates with behavioral improvement. *Neuroscience*, *97*(2), 253-266. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00050-6](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00050-6)
- Southwick, S. M. (1993). Abnormal Noradrenergic Function in Posttraumatic Stress Disorder. *Archives of General Psychiatry*, *50*(4), 266. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820160036003>
- Spalding, K. L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H. B., Boström, E., Westerlund, I., Vial, C., Buchholz, B. A., Possnert, G., Mash, D. C.,

- Druid, H., & Frisé, J. (2013). Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*, *153*(6), 1219-1227. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.05.002>
- Steiger, F., Nees, F., Wicking, M., Lang, S., & Flor, H. (2015). Behavioral and central correlates of contextual fear learning and contextual modulation of cued fear in posttraumatic stress disorder. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *98*(3 Pt 2), 584-593. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.06.009>
- Stedte-Schmiedgen, S., Kirschbaum, C., Alexander, N., & Stalder, T. (2016). An integrative model linking traumatization, cortisol dysregulation and posttraumatic stress disorder : Insight from recent hair cortisol findings. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *69*, 124-135. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.015>
- Steve, T. A., Yasuda, C. L., Coras, R., Lail, M., Blumcke, I., Livy, D. J., Malykhin, N., & Gross, D. W. (2017). Development of a histologically validated segmentation protocol for the hippocampal body. *NeuroImage*, *157*, 219-232. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.008>
- Stranahan, A. M., Khalil, D., & Gould, E. (2007). Running induces widespread structural alterations in the hippocampus and entorhinal cortex. *Hippocampus*, *17*(11), 1017-1022. <https://doi.org/10.1002/hipo.20348>
- Sullivan, D. R., Marx, B., Chen, M. S., Depue, B. E., Hayes, S. M., & Hayes, J. P. (2019). Behavioral and neural correlates of memory suppression in PTSD. *Journal of Psychiatric Research*, *112*, 30-37. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.02.015>

- Szeszko, P. R., Lehrner, A., & Yehuda, R. (2018). Glucocorticoids and Hippocampal Structure and Function in PTSD: *Harvard Review of Psychiatry*, 26(3), 142-157.
<https://doi.org/10.1097/HRP.000000000000188>
- Thomas, A. G., Dennis, A., Rawlings, N. B., Stagg, C. J., Matthews, L., Morris, M., Kolind, S. H., Foxley, S., Jenkinson, M., Nichols, T. E., Dawes, H., Bandettini, P. A., & Johansen-Berg, H. (2016). Multi-modal characterization of rapid anterior hippocampal volume increase associated with aerobic exercise. *NeuroImage*, 131, 162-170.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.090>
- Thomas, R. M., & Peterson, D. A. (2003). A Neurogenic Theory of Depression Gains Momentum. *Molecular Interventions*, 3(8), 441. <https://doi.org/10.1124/mi.3.8.441>
- Tulving, E. (2002). Episodic memory : From mind to brain. *Annual Review of Psychology*, 53, 1-25. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114>
- Tyler, W. J., & Pozzo-Miller, L. (2003). Miniature synaptic transmission and BDNF modulate dendritic spine growth and form in rat CA1 neurones. *The Journal of Physiology*, 553(Pt 2), 497-509. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.052639>
- Vaiva, G., Jehel, L., Cottencin, O., Ducrocq, F., Duchet, C., Omnes, C., Genest, P., Rouillon, F., & Roelandt, J.-L. (2008). Prévalence des troubles psychotraumatiques en France métropolitaine. *L'Encéphale*, 34(6), 577-583.
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2007.11.006>
- Van Leemput, K., Bakkour, A., Benner, T., Wiggins, G., Wald, L. L., Augustinack, J., Dickerson, B. C., Golland, P., & Fischl, B. (2009). Automated segmentation of

- hippocampal subfields from ultra-high resolution in vivo MRI. *Hippocampus*, 19(6), 549-557. <https://doi.org/10.1002/hipo.20615>
- van Rooij, S. J., Geuze, E., Kennis, M., Rademaker, A. R., & Vink, M. (2015). Neural Correlates of Inhibition and Contextual Cue Processing Related to Treatment Response in PTSD. *Neuropsychopharmacology*, 40(3), 667-675. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.220>
- van Rooij, S. J. H., Kennis, M., Sjouwerman, R., van den Heuvel, M. P., Kahn, R. S., & Geuze, E. (2015). Smaller hippocampal volume as a vulnerability factor for the persistence of post-traumatic stress disorder. *Psychological Medicine*, 45(13), 2737-2746. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000707>
- van Rooij, Sanne J. H., Rademaker, A. R., Kennis, M., Vink, M., Kahn, R. S., & Geuze, E. (2014). Impaired right inferior frontal gyrus response to contextual cues in male veterans with PTSD during response inhibition. *Journal of Psychiatry & Neuroscience: JPN*, 39(5), 330-338.
- van Zuiden, M., Geuze, E., Willemsen, H. L. D. M., Vermetten, E., Maas, M., Heijnen, C. J., & Kavelaars, A. (2011). Pre-existing high glucocorticoid receptor number predicting development of posttraumatic stress symptoms after military deployment. *The American Journal of Psychiatry*, 168(1), 89-96. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10050706>
- Vandentorren, S., Pirard, P., Sanna, A., Aubert, L., Motreff, Y., Vuillermoz, C., Lesieur, S., Chauvin, P., Dantchev, N., & Baubet, T. (2018). *Étude IMPACTS : Investigation des manifestations traumatiques post-attentats et de la prise en charge thérapeutique et de*

- soutien des personnes impliquées dans les attentats de janvier 2015 en Île-de-France.*
38-39, 738-746.
- Viard, A., Mutlu, J., Chanraud, S., Guenolé, F., Egler, P.-J., Gérardin, P., Baleyte, J.-M., Dayan, J., Eustache, F., & Guillery-Girard, B. (2019). Altered default mode network connectivity in adolescents with post-traumatic stress disorder. *NeuroImage. Clinical*, 22, 101731. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101731>
- Villarreal, G., Hamilton, D. A., Petropoulos, H., Driscoll, I., Rowland, L. M., Griego, J. A., Kodituwakku, P. W., Hart, B. L., Escalona, R., & Brooks, W. M. (2002). Reduced hippocampal volume and total white matter volume in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 52(2), 119-125. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01359-8](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01359-8)
- Wang, Z., Neylan, T. C., Mueller, S. G., Lenoci, M., Truran, D., Marmar, C. R., Weiner, M. W., & Schuff, N. (2010). Magnetic Resonance Imaging of Hippocampal Subfields in Posttraumatic Stress Disorder. *Archives of general psychiatry*, 67(3), 296-303. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.205>
- Wicking, M., Steiger, F., Nees, F., Diener, S. J., Grimm, O., Ruttorf, M., Schad, L. R., Winkelmann, T., Wirtz, G., & Flor, H. (2016). Deficient fear extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Neurobiology of Learning and Memory*, 136, 116-126. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.09.016>
- Wisse, Laura E. M., Biessels, G. J., & Geerlings, M. I. (2014). A Critical Appraisal of the Hippocampal Subfield Segmentation Package in FreeSurfer. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 261. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00261>

- Wisse, Laura E.M., Daugherty, A. M., Olsen, R. K., Berron, D., Carr, V. A., Stark, C. E. L., Amaral, R. S. C., Amunts, K., Augustinack, J. C., Bender, A. R., Bernstein, J. D., Boccardi, M., Bocchetta, M., Burggren, A., Chakravarty, M. M., Chupin, M., Ekstrom, A., de Flores, R., Insausti, R., ... la Joie, R. (2017). A harmonized segmentation protocol for hippocampal and parahippocampal subregions : Why do we need one and what are the key goals? *Hippocampus*, 27(1), 3-11. <https://doi.org/10.1002/hipo.22671>
- Wisse, L.E.M., Kuijf, H. J., Honingh, A. M., Wang, H., Pluta, J. B., Das, S. R., Wolk, D. A., Zwanenburg, J. J. M., Yushkevich, P. A., & Geerlings, M. I. (2016). Automated Hippocampal Subfield Segmentation at 7T MRI. *American Journal of Neuroradiology*, 37(6), 1050-1057. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4659>
- Woon, Fu L., & Hedges, D. W. (2008). Hippocampal and amygdala volumes in children and adults with childhood maltreatment-related posttraumatic stress disorder : A meta-analysis. *Hippocampus*, 18(8), 729-736. <https://doi.org/10.1002/hipo.20437>
- Woon, Fu Lye, Sood, S., & Hedges, D. W. (2010). Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults : A meta-analysis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34(7), 1181-1188. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.06.016>
- Xie, H., Claycomb Erwin, M., Elhai, J. D., Wall, J. T., Tamburrino, M. B., Brickman, K. R., Kaminski, B., McLean, S. A., Liberzon, I., & Wang, X. (2018). Relationship of Hippocampal Volumes and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Over Early Posttrauma Periods. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(11), 968-975. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.11.010>

- Yassa, M. A., & Stark, C. E. L. (2011). Pattern separation in the hippocampus. *Trends in Neurosciences*, *34*(10), 515-525. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.06.006>
- Yehuda, R., Hoge, C. W., McFarlane, A. C., Vermetten, E., Lanius, R. A., Nievergelt, C. M., Hobfoll, S. E., Koenen, K. C., Neylan, T. C., & Hyman, S. E. (2015). Post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews. Disease Primers*, *1*, 15057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.57>
- Yehuda, R., Pratchett, L. C., Elmes, M. W., Lehrner, A., Daskalakis, N. P., Koch, E., Makotkine, I., Flory, J. D., & Bierer, L. M. (2014). Glucocorticoid-related predictors and correlates of post-traumatic stress disorder treatment response in combat veterans. *Interface Focus*, *4*(5). <https://doi.org/10.1098/rsfs.2014.0048>
- Yehuda, R., Spiegel, D., Southwick, S., Davis, L. L., Neylan, T. C., & Krystal, J. H. (2016). What I have changed my mind about and why. *European Journal of Psychotraumatology*, *7*, 33768. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v7.33768>
- Yushkevich, P. A., Amaral, R. S. C., Augustinack, J. C., Bender, A. R., Bernstein, J. D., Boccardi, M., Bocchetta, M., Burggren, A. C., Carr, V. A., Chakravarty, M. M., Chetelat, G., Daugherty, A. M., Davachi, L., Ding, S.-L., Ekstrom, A., Geerlings, M. I., Hassan, A., Huang, Y., Iglesias, E., ... Zeineh, M. M. (2015). Quantitative Comparison of 21 Protocols for Labeling Hippocampal Subfields and Parahippocampal Subregions in In Vivo MRI: Towards a Harmonized Segmentation Protocol. *NeuroImage*, *111*, 526-541. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.004>
- Yushkevich, P. A., Piven, J., Hazlett, H. C., Smith, R. G., Ho, S., Gee, J. C., & Gerig, G. (2006). User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures :

Significantly improved efficiency and reliability. *NeuroImage*, 31(3), 1116-1128.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.015>

Yushkevich, P. A., Pluta, J. B., Wang, H., Xie, L., Ding, S.-L., Gertje, E. C., Mancuso, L., Klot, D., Das, S. R., & Wolk, D. A. (2015). Automated volumetry and regional thickness analysis of hippocampal subfields and medial temporal cortical structures in mild cognitive impairment. *Human Brain Mapping*, 36(1), 258-287.

<https://doi.org/10.1002/hbm.22627>

Zhang, W., Ross, J., & Davidson, J. R. T. (2004). Social anxiety disorder in callers to the Anxiety Disorders Association of America. *Depression and Anxiety*, 20(3), 101-106.

<https://doi.org/10.1002/da.20020>

Zlotnick, C., Franklin, C. L., & Zimmerman, M. (2002). Does « subthreshold » posttraumatic stress disorder have any clinical relevance? *Comprehensive Psychiatry*, 43(6), 413-

419. <https://doi.org/10.1053/comp.2002.35900>

ANNEXES

1. Revue de littérature en français

Cette revue de littérature portant sur le développement de l'hippocampe durant l'enfance et l'adolescence a été publiée dans la *Revue de Neuropsychologie* en 2017.

Article de synthèse

Rev Neuropsychol

2017 ; 9 (1) : 53-9

Développement de l'hippocampe durant l'enfance et l'adolescence

Development of the hippocampus during childhood and adolescence

Charlotte Postel, Armelle Viard, Bérengère Guillery-Girard

Normandie Université, UniCaen, PSL Research University, EPHE, Inserm, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et imagerie de la mémoire humaine, 2, rue des Rochambelles, 14032 Caen cedex, France <berengere.guillery@unicaen.fr>

Pour citer cet article : Postel C, Viard A, Guillery-Girard B. Développement de l'hippocampe durant l'enfance et l'adolescence. *Rev Neuropsychol* 2017 ; 9 (1) : 53-9 doi:10.1684/nrp.2017.0408

Résumé

L'hippocampe joue un rôle majeur dans le fonctionnement cognitif et principalement la mémoire. Bien que cette structure fasse l'objet de nombreuses études chez l'adulte, relativement peu de recherches se sont intéressées au développement de cette région chez l'enfant. Cette revue a donc pour objectifs de mettre en lumière les connaissances actuelles sur la maturation de l'hippocampe et ses liens avec le développement de la mémoire chez l'enfant et l'adolescent. Bien que l'hippocampe atteigne un volume total similaire à l'adulte dès l'âge de 4 ans, il existerait, durant l'enfance et l'adolescence, une maturation particulière des différents sous-champs hippocampiques. En effet, plusieurs études, principalement réalisées chez l'animal, rapportent une maturation tardive de certains sous-champs tels que CA3 et le gyrus denté. Ces changements seraient associés à une amélioration des capacités mnésiques chez l'enfant. La maturation de la structure hippocampique doit également tenir compte de différents facteurs tels que l'environnement, le sexe ainsi que le stress. Ainsi, le développement d'une pathologie telle que le trouble de stress post-traumatique pédiatrique pourrait être associé à une atteinte de la maturation de l'hippocampe.

Mots clés : hippocampe • développement • enfant • mémoire • trouble de stress post-traumatique

Abstract

The hippocampus is known to be involved in memory. Although this structure has been studied extensively in adults, the development of the hippocampus during childhood and adolescence remains scarcely explored. Hence, this review aims to shed light on the current knowledge available on the maturation of the hippocampus and the links with the development of memory abilities, during childhood and adolescence. Although the total volume of the hippocampus is similar to adults by the age of 4 years old, a maturation of the different hippocampal subfields is observed during childhood and adolescence. Indeed, several studies, mostly conducted on animals, report a protracted maturation of the hippocampal subfield CA3 and the dentate gyrus. The changes are associated with an improvement of the memory abilities among children. Nevertheless, the development of the hippocampus could be impacted by several factors like the environment, the sex and the exposure to stressful events. Hence, the development of pathologies such as pediatric post-traumatic stress disorder could be associated to a disturbance of the protracted maturation of the hippocampus.

Key words: hippocampus • development • children • memory • post-traumatic stress disorder

doi: 10.1684/nrp.2017.0408

Correspondance :
B. Guillery-Girard

Article de synthèse

■ Introduction

L'hippocampe suscite, depuis plusieurs années, l'intérêt de nombreux scientifiques [1]. En effet, cette structure jouerait un rôle majeur dans les réseaux cérébraux sous-tendant la mémoire. Toutefois, les recherches se focalisent principalement sur le fonctionnement de l'hippocampe chez l'adulte et encore peu d'études se sont intéressées au développement de l'hippocampe chez l'enfant. Pourtant, l'étude de la maturation de l'hippocampe pourrait permettre de mieux comprendre le développement des capacités mnésiques observé durant l'enfance et l'adolescence. Cette revue a donc pour objectif de mettre en lumière les phénomènes caractérisant la maturation des sous-champs hippocampiques et ses liens avec le développement de la mémoire chez l'enfant et l'adolescent. De plus, nous discuterons des différents facteurs qui pourraient influencer la plasticité de l'hippocampe dans le cadre d'un développement normal mais aussi dans le cadre d'une pathologie telle que le trouble de stress post-traumatique (TSPT) pédiatrique.

■ L'hippocampe et ses sous-champs

■ Anatomie de l'hippocampe

Cette structure a été initialement décrite par Arantius en 1537. Elle a été nommée « hippocampe » en raison de sa forme qui rappelle fortement celle de l'animal marin éponyme [2]. L'hippocampe se situe dans la partie interne du lobe temporal. Cette structure peut être divisée le long de son axe antéropostérieur en trois sous-parties : la tête, reconnaissable par la présence de digitations à sa surface, le corps et la queue de l'hippocampe dont la

forme se recourbe vers le haut. Bien que cette structure fût premièrement décrite comme une seule entité, de nombreuses études histologiques soulignent aujourd'hui l'hétérogénéité de cette région. En effet, cette structure serait composée de différents sous-champs possédant chacun des caractéristiques cytoarchitectoniques propres (figure 1, adaptée de Yang *et al.* [3]). L'hippocampe est ainsi composé du gyrus denté (GD) et de la corne d'Ammon (CA), elle-même divisible en quatre sous-champs que l'on nomme CA1, CA2, CA3 et CA4. Toutefois, l'existence de CA4 reste encore débattue. Certains auteurs stipulent que les neurones de ce sous-champ appartiendraient au hilus du GD. En plus de ces différents sous-champs, est aussi généralement décrit le complexe subiculaire comme faisant partie de la formation hippocampique.

Le GD se différencie des autres sous-champs par la présence de cellules granulaires et par sa capacité à générer de nouveaux neurones, même à l'âge adulte [1]. Cette neurogenèse permet ainsi une grande plasticité : des milliers de nouveaux neurones sont générés chaque jour chez le jeune adulte. En parallèle, s'ajoute un phénomène de mort cellulaire afin d'assurer la stabilité de la population neuronale dans le GD. La CA et le complexe subiculaire sont, quant à eux, constitués de cellules pyramidales. La taille des somas et la densité des cellules diffèrent toutefois selon les différents sous-champs [2]. Par ailleurs, nous pouvons noter des différences inter-hémisphériques. En effet, le nombre de neurones au niveau du GD, de CA2 et CA3 serait plus élevé dans l'hippocampe droit.

Ces différents sous-champs sont hautement interconnectés. Duvernoy [2] rapporte ainsi deux circuits intra-hippocampiques : la *voie trisynaptique* (aussi appelée polysynaptique) dont les principales afférences viennent des lobes pariétaux et occipitaux et la *voie directe* dont les afférences viennent principalement du cortex associatif

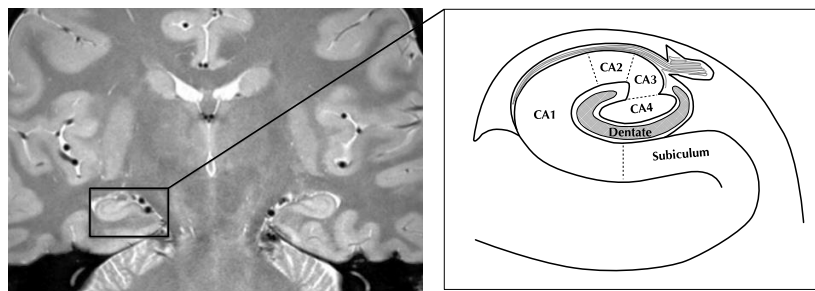


Figure 1. Séquence IRM (pondérée en densité de proton) haute résolution centrée sur l'hippocampe et schéma représentant, sur un plan coronal, les différents sous-champs hippocampiques : la corne d'Ammon (CA) ; divisible en quatre parties : CA1, CA2, CA3 et CA4), le gyrus denté (« dentate ») et le complexe subiculaire (« subiculum »). Le schéma est tiré de Yang *et al.* [3].

temporal inférieur. La *voie trisynaptique* commence dans la couche II du cortex entorhinal. Les fibres glutaminergiques se projettent vers le GD, puis les fibres moussues (axones des cellules granulaires) vont atteindre CA3. Les axones des cellules pyramidales présentes dans CA3, appelées collatérales de Schaffer, sont ensuite envoyées vers CA1 qui, à son tour, projette des axones vers le complexe subiculaire. Pour finir, le complexe subiculaire envoie l'information finale par le biais de fibres glutaminergiques vers le cortex. La *voie directe* commence, quant à elle, dans la couche III du cortex entorhinal. Les fibres glutaminergiques se projettent directement dans CA1, puis les axones de CA1 se dirigent vers le complexe subiculaire qui, à son tour, envoie des projections dans la couche profonde du cortex entorhinal.

■ Méthode d'étude de l'hippocampe chez l'humain

Outre les recherches histologiques et post-mortem, il est aujourd'hui possible d'étudier l'hippocampe *in vivo* chez l'humain grâce à des méthodes non invasives telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Cette technique permet d'étudier la fonction mais aussi la structure de l'hippocampe. Nous pouvons ainsi estimer le volume des différents sous-champs grâce à l'acquisition de séquences haute résolution (pondérées en T2 ou en densité de proton) centrées sur l'hippocampe. Ces images, acquises sur un plan coronal, permettent de délimiter manuellement certains sous-champs grâce à des repères anatomiques. Par exemple, les couches lacunaire et moléculaire de CA1 forment une bande hypo-intense sur ces images et permettent ainsi de distinguer CA1 du GD. Néanmoins, la limite entre certains sous-champs n'est pas visible sur ces séquences. Ainsi, la délimitation manuelle des sous-champs se base sur des repères visuels anatomiques mais aussi des règles géométriques qui permettent d'estimer au mieux le volume des différents sous-champs.

De nombreux protocoles de segmentation des sous-champs hippocampiques se sont développés durant ces dernières années. Cependant, ces protocoles diffèrent sur de nombreux points. Les limites entre certains sous-champs n'étant pas visibles, certains protocoles choisissent de regrouper des sous-champs et de ne tracer manuellement par exemple que trois régions telles que CA1, CA2/CA3/GD et le complexe subiculaire [4] ou de se baser sur des règles géométriques afin de segmenter tous les sous-champs CA1, CA2, CA3, le GD et le complexe subiculaire. De plus, certains protocoles ne segmentent que le corps de l'hippocampe tandis que d'autres tracent les sous-champs tout le long de l'hippocampe. Ainsi, la comparaison des études utilisant des méthodologies différentes peut être difficile. De ce fait, un groupe de recherche, portant le nom *Hippocampal Subfields Group*, s'est mis en place afin d'harmoniser cette procédure et de créer un protocole commun (pour plus d'informations, voir le site www.hippocampalsubfields.com). Les méthodes de segmentation manuelle étant laborieuses et chronophages, des

méthodes de segmentation automatiques ont commencé à se développer en parallèle. Certaines méthodes telles que *MAGeT-Brain* et *Freesurfer 5.3* sont utilisées pour segmenter les sous-champs hippocampiques sur des images anatomiques T1 de résolution dite standard ($1 \times 1 \times 1$ mm). Toutefois, la méthode implémentée dans *Freesurfer 5.3* sous-estimerait le volume de CA1 par rapport à une segmentation manuelle [4]. De nouvelles méthodes automatiques permettent aujourd'hui une segmentation des sous-champs plus précise en utilisant des images T2 haute résolution centrées sur l'hippocampe. Nous pouvons ainsi nommer les méthodes ASHS (pour *Automatic Segmentation of Hippocampal Subfields*) et *Freesurfer 6.0* (amélioration de la méthode implémentée dans *Freesurfer 5.3*). Ces méthodes de segmentation sont en constante évolution afin de pouvoir se rapprocher au mieux de la segmentation manuelle qui est encore considérée comme le *gold standard*.

■ Hippocampe et mémoire

L'hippocampe joue un rôle majeur dans la mémoire et plus particulièrement dans la mémoire épisodique. Nous pouvons définir ce type de mémoire comme la capacité à encoder et à se rappeler d'un événement personnel et unique associé à son contexte d'acquisition [5]. En effet, l'hippocampe permettrait de lier les différentes informations encodées par le cortex en un seul souvenir cohérent. Il existerait une spécialisation fonctionnelle de l'hippocampe sur l'axe antéropostérieur. Ainsi, la partie postérieure serait impliquée dans la représentation de détails spatiotemporels tandis que la partie antérieure permettrait la représentation des aspects plus globaux d'un événement [6]. Des études en IRM fonctionnelle de haute résolution rapportent également une spécialisation fonctionnelle au niveau des différents sous-champs hippocampiques [7]. Ainsi, CA3 et le GD seraient préférentiellement recrutés lors de tâche d'encodage tandis que CA1 et le complexe subiculaire seraient activés lors de tâche de rappel. Cette spécialisation a également été retrouvée lors d'études de volumétrie des sous-champs. En effet, Mueller *et al.* [8] observent chez un groupe de personnes âgées, dont certaines présentent une plainte cognitive, des corrélations positives d'une part entre le volume de la région CA3/GD et des capacités d'encodage et de rappel immédiat, et d'autre part entre le volume de CA1 et des capacités de consolidation et de rappel différé. Certains auteurs distinguent également les différents sous-champs selon leur capacité de séparation de patterns (capacité d'encoder des représentations similaires comme étant distinctes et différentes) et de complètement de patterns (capacité de se rappeler d'un souvenir à partir d'un indice partiel) [7, 9]. Ainsi, le GD serait impliqué dans des processus d'encodage à travers des capacités de séparation de patterns d'ordre spatial et contextuel. CA3 jouerait un rôle majeur dans la mémoire épisodique grâce à des capacités de complètement de patterns, d'encodage rapide de nouvelles informations et permettrait surtout l'association entre les différents éléments

Article de synthèse

encodés. Pour finir, CA1 posséderait des capacités de séparation de patterns d'ordre temporel et, comme CA3, de complètement de patterns.

■ Développement de l'hippocampe durant l'enfance et l'adolescence

■ Études histologiques

Jusqu'à ce jour, seulement deux études histologiques ont été menées sur le développement postnatal de l'hippocampe chez l'humain. Ces études nous apprennent que les différents sous-champs hippocampiques sont visibles et identifiables dès la naissance [10] et que les cellules pyramidales sont déjà formées dès la 24^e semaine de gestation tandis que les cellules granulaires continuent de proliférer après la naissance [11]. Toutefois, ces deux études se focalisent principalement sur le développement de l'hippocampe chez l'enfant âgé de moins de 5 ans. De ce fait, les principales données histologiques portant sur la maturation de l'hippocampe durant l'enfance et l'adolescence proviennent d'études réalisées chez l'animal et, plus particulièrement, chez le rongeur et le primate non humain. Ainsi, la capacité de neurogenèse du GD serait beaucoup plus élevée chez l'enfant qu'à l'âge adulte [12] et permettrait une grande plasticité structurale durant l'enfance et l'adolescence. La production de nouveaux neurones équivaldrait à 17 000 nouvelles cellules par jour chez le rat adolescent contre 9 000 chez l'adulte. Cette neurogenèse engendrerait alors, durant l'enfance et l'adolescence, une augmentation du volume du GD mais aussi parallèlement une augmentation du volume de CA3 de par le développement des fibres moussues [13]. Outre ce phénomène de neurogenèse, les cellules granulaires subiraient également un remodelage durant l'adolescence [14]. Cette maturation se traduirait par un élagage des dendrites proximales du corps cellulaire au profit d'une augmentation de densité des épines dendritiques distales. Nous pouvons également observer, durant l'enfance, la maturation et la myélinisation d'autres connexions entre les sous-champs et plus particulièrement celles de la voie trisynaptique. Selon Lavenex et Lavenex [13], la maturation de ce circuit intra-hippocampique jouerait un rôle majeur dans l'émergence de la mémoire épisodique chez l'enfant.

■ Études en neuro-imagerie

La plupart des études histologiques sur le développement de l'hippocampe étant réalisées chez l'animal, la question de la validité de la transposition de ces résultats à l'homme se pose. Afin de caractériser le développement de l'hippocampe spécifiquement chez l'homme, de plus en plus d'études utilisent aujourd'hui l'IRM. Cette technique, non invasive, permet ainsi d'étudier *in vivo* le développement de l'hippocampe chez l'enfant et l'adolescent. Une

étude longitudinale réalisée par Gogtay *et al.* [15] rapporte que le volume total de l'hippocampe serait similaire à l'âge adulte dès l'âge de 4 ans. Toutefois, il existerait des variations de volume sur l'axe antéropostérieur. En effet, DeMaster *et al.* [16] observent un volume plus important de la tête et de la queue de l'hippocampe ainsi qu'un volume du corps de l'hippocampe réduit chez des enfants (8-11 ans) par rapport à de jeunes adultes. L'effet de l'âge sur les différentes sous-parties de l'hippocampe ne serait cependant pas linéaire entre 6 et 30 ans [17]. Le volume de la tête de l'hippocampe augmenterait jusqu'à l'adolescence pour ensuite diminuer tandis que le volume du corps de l'hippocampe suivrait une courbe en U et donc diminuerait durant l'enfance et l'adolescence pour ensuite augmenter chez le jeune adulte.

Ces variations seraient selon DeMaster *et al.* [16] dues à des changements de volumes des différents sous-champs hippocampiques. Jusqu'à ce jour, seulement six études en IRM se sont intéressées au développement des sous-champs hippocampiques chez l'enfant et l'adolescent. Ces études rapportent des résultats très hétérogènes. Ces divergences pourraient s'expliquer par les différentes méthodologies utilisées. En effet, trois de ces études ont mesuré le volume des sous-champs grâce à des méthodes automatiques : *FreeSurfer 5.3* pour Krogsrud *et al.* [18] et Tannes *et al.* [19] et *MAGeT-Brain* pour Sussman *et al.* [20]. Or, ces techniques utilisent des images IRM T1 de résolution standard et sous-estimeraient le volume de certains sous-champs (voir [4] pour *FreeSurfer 5.3*). De plus, ces méthodes se basent sur des atlas créés chez l'adulte (29-57 ans pour *MAGeT-Brain* et 22-90 ans pour *FreeSurfer 5.3*) et n'ont jamais été validées en amont chez une population pédiatrique. De ce fait, ces méthodes pourraient ne pas être appropriées pour rendre compte des trajectoires développementales des sous-champs chez l'enfant et l'adolescent. Ainsi, nous nous focaliserons dans cette revue sur les études ayant réalisé un traçage manuel de ces sous-champs.

La première étude a été menée par Lee *et al.* [21]. Ces auteurs ont mesuré le volume des sous-champs hippocampiques chez des enfants âgés entre 8 et 14 ans. Ils ont observé une augmentation significative des volumes de CA1, CA3 et du GD entre 8 et 13 ans. Ces résultats sont en accord avec les études réalisées chez l'animal qui rapportent une maturation plus tardive de CA3 et du GD [13]. Ils observent également une corrélation positive entre le volume de la région CA3/GD et la performance à une tâche de mémoire associative (association d'une couleur et d'un item) ainsi qu'une corrélation négative entre ce même volume et le taux de fausses alarmes. Ces résultats suggèrent alors que la maturation tardive de CA3 et du GD pourrait être impliquée dans le développement de la mémoire épisodique en permettant l'amélioration des capacités de complètement de patterns et de mémoire associative. L'étude réalisée par Daugherty *et al.* [22] rapporte, quant à elle, une diminution de volume entre 8 et 82 ans de tous les sous-champs sauf du complexe subiculaire. Cette recherche a pour particularité d'étudier les volumes

hippocampiques sur une grande tranche d'âge. Les résultats, contrairement à ceux de Lee *et al.* [21], pourraient donc s'expliquer par le fait que le modèle statistique utilisé pour prédire la variation de volume en fonction de l'âge pourrait ne pas rendre compte des trajectoires développementales des sous-champs spécifiques à l'enfance et l'adolescence. Pour finir, contrairement aux deux études précédentes, Schlichting *et al.* [17] ont tracé les sous-champs hippocampiques sur toute la longueur de l'hippocampe et non seulement le corps. Ils observent ainsi entre 6 et 30 ans une diminution linéaire de volume pour CA1 mais seulement au niveau de la tête de l'hippocampe, et une augmentation de volume du GD ainsi qu'une diminution du volume du complexe subiculaire au niveau du corps de l'hippocampe. Ces auteurs suggèrent alors que, non seulement le volume des sous-champs varie en fonction de l'âge, mais que les variations de volume pour un sous-champ donné ne sont pas uniformes sur l'axe antéropostérieur et peuvent ne concerner qu'une sous-partie de l'hippocampe. De plus, le volume de la tête de l'hippocampe corrèle négativement avec plusieurs paramètres mnésiques (score de réussite à des tâches de discrimination et d'inférence associative). Ainsi, la diminution de volume de la tête de l'hippocampe durant l'enfance et l'adolescence serait un élément important afin de permettre le développement de la mémoire épisodique. Bien que les études sur le volume des sous-champs hippocampiques soient encore peu nombreuses, ce champ d'étude semble prometteur pour pouvoir caractériser le développement de l'hippocampe et comprendre la maturation des capacités mnésiques chez l'enfant et l'adolescent. Il faut néanmoins garder en tête que les méthodologies utilisées sont encore expérimentales (voir partie « Méthode d'étude de l'hippocampe chez l'humain »). De nouvelles recherches sont ainsi nécessaires afin de déterminer si les résultats présentés sont reproductibles.

■ Facteurs influençant la plasticité structurale de l'hippocampe durant l'enfance et l'adolescence

L'hippocampe possède une grande plasticité structurale de par sa capacité de neurogenèse, située dans le GD, et des réarrangements dendritiques et synaptiques continus [1]. Comme nous avons pu le voir précédemment, cette plasticité est importante durant l'enfance et l'adolescence. Celle-ci peut être également influencée par d'autres facteurs tels que l'environnement, les hormones gonadiques ou encore le stress.

■ Influence de l'environnement

De nombreuses études chez l'animal ont démontré que vivre dans un environnement enrichi et complexe favorisait la neurogenèse, l'élaboration de dendrites et aug-

mentait le nombre d'épines dendritiques et de synapses dans l'hippocampe [1]. Ce type d'environnement serait également associé à de meilleures performances mnésiques. Lors de ces études, l'enrichissement de l'environnement se traduit par le rajout d'une multitude de stimuli permettant l'apprentissage de nouvelles informations ainsi que la pratique d'activités physiques. La réalisation d'exercices aérobies, par exemple, permet une augmentation de la production des cellules granulaires [23]. Néanmoins, un grand nombre de ces cellules meurent dans les semaines qui suivent leur génération. En effet, comme nous l'avons expliqué précédemment, lors de la neurogenèse, un phénomène de mort cellulaire s'additionne afin de stabiliser la population neuronale du GD. Ces cellules, nouvellement générées, peuvent toutefois survivre et intégrer les circuits hippocampiques grâce à l'apprentissage réussi de nouvelles informations. Une combinaison d'entraînements à la fois physique et mental serait alors optimale pour favoriser la neurogenèse et pourrait en conséquence améliorer les capacités cognitives [23]. Durant l'adolescence, la capacité de production mais aussi la capacité de survie des nouvelles cellules granulaires seraient supérieures à celles de l'âge adulte. L'adolescent serait ainsi plus sensible à de nouveaux apprentissages. Selon Curlik *et al.* [12], cette plasticité serait une réponse adaptative de la part de l'adolescent qui doit faire face à l'apprentissage de nombreuses nouvelles informations afin de pouvoir devenir autonome et vivre de façon indépendante de ses parents.

■ Différences inter-sexe

Des différences de performances mnésiques, et notamment en mémoire spatiale, ont été rapportées entre les hommes et les femmes (pour revue [24]). Ce phénomène serait associé à des différences au niveau de l'hippocampe. Cette structure, possédant de nombreux récepteurs aux stéroïdes, est sensible à l'action des hormones gonadiques et pourrait donc se développer différemment selon le sexe. Ainsi, la testostérone et les œstrogènes moduleraient la neurogenèse et seraient également responsables de différences inter-sexe dans l'architecture dendritique des sous-champs CA1 et CA3 chez l'adulte. L'effet de ces hormones sur le développement de l'hippocampe durant l'adolescence n'est cependant pas encore complètement connu. Il semblerait toutefois que la capacité de prolifération des cellules granulaires ne serait pas impactée par l'augmentation des hormones gonadiques durant la puberté tandis que la capacité de survie cellulaire serait atténuée par le taux de testostérone chez l'adolescent [25]. Par ailleurs, il existerait, durant l'adolescence, un élagage dendritique au niveau du sous-champ CA1. Koss et Frick [24] suggèrent que l'élagage des dendrites de CA1 pourrait différer selon le sexe et qu'il serait plus marqué chez les individus de sexe féminin. Ainsi, ce phénomène pourrait être une piste intéressante pour expliquer pourquoi les hommes ont, à l'âge adulte, un volume hippocampique plus important que celui des femmes.

Article de synthèse

■ Impact du stress sur l'hippocampe

La structure de l'hippocampe peut également être impactée par l'exposition à des événements stressants. Face à un danger imminent ou à un élément dit « stressueur », le système nerveux sympathique et l'axe hypothalamo-hypophysaire vont s'activer afin de pouvoir permettre au corps de se mettre en alerte et de s'adapter à l'environnement [1]. L'axe hypothalamo-hypophysaire va ainsi accroître la production de glucocorticoïdes, plus communément appelées hormones du stress. L'hippocampe possède de nombreux récepteurs aux glucocorticoïdes et participe à la réponse au stress en régulant l'axe hypothalamo-hypophysaire. Les performances mnésiques médiées par l'hippocampe peuvent ainsi être impactées par le stress. Selon la loi de Yerkes-Dodson, les capacités d'apprentissage en fonction de la quantité de stress perçu suivent une courbe en U inversé. Ainsi, une petite quantité de stress serait bénéfique et augmenterait les capacités d'apprentissage tandis qu'un stress trop important aurait un impact délétère sur la cognition [1]. Un stress chronique pourrait également modifier la plasticité de l'hippocampe chez l'adulte en entraînant une perte d'épines dendritiques des sous-champs CA1 et CA3 ainsi qu'une diminution de la production de cellules granulaires dans le GD [1]. Ces changements morphologiques seraient toutefois réversibles après un certain temps sans exposition au stressueur.

Chez l'enfant et l'adolescent, le stress pourrait engendrer des changements structuraux, différents de chez l'adulte. En effet, l'axe hypothalamo-hypophysaire ne mature que tard dans l'adolescence. Ainsi, face à un stressueur, le taux de glucocorticoïdes produit est plus important chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte, et met plus de temps à être régulé [26]. De ce fait, l'hippocampe pourrait être plus sensible aux effets du stress avant l'âge adulte (pour revue [27]). Des études réalisées chez l'animal rapportent que l'exposition à un stress chronique chez l'adolescent entraînerait un effet délétère sur l'arborisation dendritique des sous-champs hippocampiques et atténuerait la maturation des cellules pyramidales et granulaires. Une atteinte du développement de l'hippocampe a également été rapportée chez l'homme dans le cadre de pathologies liées au stress et plus particulièrement dans le TSPT pédiatrique.

■ Le développement d'un TSPT durant l'enfance et l'adolescence aurait un impact délétère sur la maturation de l'hippocampe

En moyenne, 20 à 30 % des personnes ayant été exposées à un événement dit « traumatique » développent un TSPT [28]. Cette pathologie se traduit par des symptômes de reviviscences de l'événement, d'évitement des informations

liées au traumatisme, un syndrome d'hyperactivité neurovégétative et des troubles de la cognition et de l'humeur [29]. Parmi ces troubles cognitifs, nous pouvons observer une atteinte de la mémoire épisodique. Le souvenir de l'événement est fragmenté, désorganisé et se traduit par une incapacité à se rappeler de certains aspects contextuels de l'événement. Ces troubles seraient associés à une atrophie de l'hippocampe, et plus particulièrement de CA3 et du GD, chez l'adulte souffrant de TSPT [30]. Néanmoins, cette atrophie de l'hippocampe n'est pas retrouvée dans le TSPT pédiatrique. De façon intéressante, Woon et Hedges [31] ont étudié, par le biais d'une méta-analyse, le volume total de l'hippocampe chez des enfants ayant développé un TSPT suite à de la maltraitance et chez des adultes souffrant de TSPT suite à de la maltraitance infantile. Ces auteurs ne retrouvent pas d'atrophie chez les enfants souffrant de TSPT par rapport au groupe témoin (enfants non maltraités). Toutefois, une atrophie est observée chez les adultes TSPT alors qu'ils ont vécu le traumatisme durant leur enfance. Ces auteurs suggèrent ainsi que cette atrophie serait due à un développement anormal de l'hippocampe intervenant après l'exposition à l'événement traumatique. Dans ce sens, Keding et Herringa [32], lors d'une étude transversale, observent une diminution du volume de l'hippocampe en fonction de l'âge chez des enfants souffrant de TSPT et non chez le groupe témoin. Ces auteurs supposent alors que le TSPT serait associé à un processus neurotoxique, probablement lié à une dérégulation du système de réponse au stress, qui entraînerait un effet délétère sur la maturation de l'hippocampe durant l'enfance et l'adolescence. Ainsi, il serait intéressant de proposer des études longitudinales afin de mieux caractériser ce phénomène. Des études structurales plus précises sur l'hippocampe seraient également nécessaires afin de déterminer si le TSPT pédiatrique impacte la maturation de l'hippocampe dans sa globalité ou seulement celle de certains sous-champs tels que CA3 et le GD.

■ Conclusion

L'hippocampe est une structure dite « dynamique » de par sa capacité de neurogenèse, située dans le GD, et des réarrangements dendritiques et synaptiques opérant tout au long de la vie. Il existerait toutefois une plus grande plasticité de cette région durant l'enfance et l'adolescence et plus particulièrement au niveau du sous-champ hippocampique CA3 et du GD. Cependant, les études, étant principalement réalisées chez l'animal, ne permettent pas de caractériser de façon précise le développement des différents sous-champs hippocampiques chez l'homme. Il semblerait néanmoins que des facteurs intrinsèques tel que le sexe ainsi que des facteurs environnementaux tels que l'apprentissage de nouvelles informations et l'exposition à des événements stressants pourraient avoir un impact sur la maturation de l'hippocampe.

Article de synthèse

Les techniques de neuro-imagerie telles que la segmentation des différents sous-champs hippocampiques restent aujourd'hui encore expérimentales. Ces méthodes sont toutefois en constante évolution et rendent de plus en plus accessible l'étude du développement des sous-champs hippocampiques chez l'homme. De meilleures connaissances sur la maturation de l'hippocampe pourraient ainsi per-

mettre de mieux comprendre le développement cognitif de l'enfant mais aussi certaines pathologies telles que le TSPT pédiatrique. ■

Liens d'intérêts

les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

- Andersen P, Morris R, Amaral D, et al. *The hippocampus book*. New York: Oxford University Press, 2007.
- Duvernoy HM. *The human hippocampus: functional anatomy, vascularization and serial sections with MRI*. Berlin: Springer-Verlag, 2005.
- Yang Y, Kim S, Kim JH. Ischemic evidence of transient global amnesia: location of the lesion in the hippocampus. *J Clin Neurol* 2008; 4: 59-66.
- de Flores R, La Joie R, Landeau B, et al. Effects of age and Alzheimer's disease on hippocampal subfields. *Hum Brain Mapp* 2015; 36: 463-74.
- Tulving E. Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol* 2002; 53: 1-25.
- Poppenk J, Evensmoen HR, Moscovitch M, et al. Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends Cogn Sci* 2013; 17: 230-40.
- Carr VA, Jesse R, Wagner AD. Imaging the human medial temporal lobe with high-resolution fMRI. *Neuron* 2010; 65: 298-308.
- Mueller SG, Chao LL, Berman B, et al. Evidence for functional specialization of hippocampal subfields detected by MR subfield volumetry on high resolution images at 4 T. *Psychiatry Res* 2015; 234: 194-201.
- Rolls ET. Pattern separation, completion, and categorisation in the hippocampus and neocortex. *Neurobiol Learn Mem* 2016; 129: 4-28.
- Insausti R, Cebada-Sanchez S, Marcos P. Postnatal development of the human hippocampal formation. *Adv Anat Embryol Cell Biol* 2010; 206: 1-86.
- Seress L, Abrahám H, Tornóczy T, et al. Cell formation in the human hippocampal formation from mid-gestation to the late postnatal period. *Neuroscience* 2001; 105: 831-43.
- Curlik DM, DiFeo II G, Shors TJ. Preparing for adulthood: thousands upon thousands of new cells are born in the hippocampus during puberty, and most survive with effortful learning. *Front Neurosci* 2014; 8: 70.
- Lavenex P, Lavenex PB. Building hippocampal circuits to learn and remember: insights into the development of human memory. *Behav Brain Res* 2013; 254: 8-21.
- Zehr JL, Nichols LR, Schulz KM, et al. Adolescent development of neuron structure in dentate gyrus granule cells of male Syrian hamsters. *Dev Neurobiol* 2008; 68: 1517-26.
- Gogtay N, Nugent TF, Herman DH, et al. Dynamic mapping of normal human hippocampal development. *Hippocampus* 2006; 16: 664-72.
- DeMaster D, Pathman T, Lee JK, et al. Structural development of the hippocampus and episodic memory: developmental differences along the anterior/posterior axis. *Cereb Cortex* 2014; 24: 3036-45.
- Schlichting ML, Guarino KF, Schapiro AC, et al. Hippocampal structure predicts statistical learning and associative inference abilities during development. *J Cogn Neurosci* 2017; 29: 37-51.
- Krogsrud SK, Tamnes CK, Fjell AM, et al. Development of hippocampal subfield volumes from 4 to 22 years. *Hum Brain Mapp* 2014; 35: 5646-57.
- Tamnes CK, Walhovd KB, Engvig A, et al. Regional hippocampal volumes and development predict learning and memory. *Dev Neurosci* 2014; 36: 161-74.
- Sussman D, Leung RC, Chakravarty MM, et al. The developing human brain: age-related changes in cortical, subcortical, and cerebellar anatomy. *Brain Behav* 2016; 6: 1-15.
- Lee JK, Ekstrom AD, Ghetti S. Volume of hippocampal subfields and episodic memory in childhood and adolescence. *Neuroimage* 2014; 94: 162-71.
- Daugherty AM, Bender AR, Raz N, et al. Age differences in hippocampal subfield volumes from childhood to late adulthood. *Hippocampus* 2016; 26: 220-8.
- Curlik DM, Shors TJ. Training your brain: do mental and physical (MAP) training enhance cognition through the process of neurogenesis in the hippocampus? *Neuropharmacology* 2013; 64: 506-14.
- Koss WA, Frick KM. Sex differences in hippocampal function. *J Neurosci Res* 2017; 95: 539-62.
- Allen KM, Fung SJ, Rothmond DA, et al. Gonadectomy increases neurogenesis in the male adolescent rhesus macaque hippocampus. *Hippocampus* 2014; 24: 225-38.
- Green MR, Nottrodt RE, Simone JJ, et al. Glucocorticoid receptor translocation and expression of relevant genes in the hippocampus of adolescent and adult male rats. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 73: 32-41.
- Romeo RD. The impact of stress on the structure of the adolescent brain: implications for adolescent mental health. *Brain Res* 2017; 1654: 185-91.
- Dégeilh F, Viard A, Dayan J, et al. Altérations mnésiques dans l'état de stress posttraumatique : résultats comportementaux et neuro-imagerie. *Rev Neuropsychol* 2013; 5: 45-55.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5th ed.. Washington DC: American Psychiatric Association, 2013.
- Wang Z, Neylan TC, Mueller SG, et al. Magnetic resonance imaging of hippocampal subfields in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 296-303.
- Woon FL, Hedges DW. Hippocampal and amygdala volumes in children and adults with childhood maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Hippocampus* 2008; 18: 729-36.
- Keding TJ, Herringa RJ. Abnormal structure of fear circuitry in pediatric post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40: 537-45.

2. Collaborations

2.1. Protocole REMEMBER

❖ Mary et al., accepté

« Resilience after trauma: the role of memory suppression ». Mary A., Dayan J., Leone G., Postel C., Fraise F., Malle C., Vallée T., Klein-Peschanski C., Viader F., de La Sayette V., Peschanski D., Eustache F., Gagnepain P.

Cet article vient d'être accepté pour publication dans la revue internationale *Science*. De plus, ces données ont été présentées par A. Mary sous forme de communication affichée lors du congrès international organisé par la société des neurosciences (SfN) à Chicago (Etats-Unis), en octobre 2019.

❖ Leone et al., en préparation

« Unbalance between proactive and reactive control of intrusive memory in post-traumatic stress disorder ». Leone G., Mary A., Dayan J., Postel C., Fraise F., Vallée T., de La Sayette V., Peschanski D., Eustache F., Gagnepain P.


L'article relatif à ce travail est en cours de préparation. Ces données ont été présentées par G. Leone sous forme de communication orale lors du congrès international organisé par la société des neurosciences (SfN) à Chicago (Etats-Unis), en octobre 2019.

2.2. Projet portant sur la mémoire prospective chez des adolescents présentant un trouble du spectre autistique

Ce travail, réalisé en co-premier auteur avec le Dr P. Desauay, a été publié dans la revue internationale *Developmental Neuropsychology* en 2019. Cet article correspond à la valorisation du travail commencé par la candidate lors de son cursus de Master, sous la direction du Dr B. Guillery-Girard.



Prospective Memory in Adolescents with Autism: A Preliminary Study of the Impact of Memory Load

Pierre Desaunay^{a,b*}, Charlotte Postel^{a*}, Farah Bensaber^{a,c}, Julie Gonneaud^a, Jean-Marc Baleyte^{a,d}, Marine Anger^{a,b}, Fabian Guénolé^{a,b}, Joëlle Malvy^e, Frédérique Bonnet-Brilhault^e, Francis Eustache^a, Béatrice Desgranges^a, and Bérengère Guillery-Girard ^a

^aNormandie Univ, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Caen, France; ^bService de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, CHU, Caen, France; ^cService de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital du Havre, Le Havre, France; ^dService de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Hôpital Intercommunal de Créteil, Créteil, France; ^eUMR 1253, iBrain, Université de Tours, INSERM, Tours, France

ABSTRACT

We evaluated event-based prospective memory (EBPM) in adolescents with Autism, varying the load of the to-be-performed intentions. We included measures of inhibition, working memory and binding. Results showed that increasing the retrospective memory load reduced performance in controls. In Autism, adolescents were impaired in the low load condition with normal performance for the ongoing task, with the reverse pattern in the high load condition. EBPM may be impacted in Autism due to difficulty to process ongoing and EBPM tasks simultaneously possibly because of restricted inhibitory control.

ARTICLE HISTORY

Received 4 March 2019
Revised 21 October 2019
Accepted 23 October 2019

Introduction

Prospective memory (PM) refers to memory for actions to be performed in the future. It is prevalent in everyday life, and critical for normal functioning across the lifespan (Mayes, 1997). PM includes both a prospective component (i.e., remembering that an action has to be performed at a particular time-point), and a retrospective component, characterized by its memory load (i.e. the content of the to-be-memorized intention) (Einstein & McDaniel, 1990). Difficulties organizing everyday activities are commonly reported by individuals with autism spectrum disorder (ASD), and have been linked to a PM deficit (Brandimonte, Filippello, Coluccia, Altgassen, & Kliegel, 2011). A recent meta-analysis by Landsiedel, Williams, and Abbot-Smith (2017) showed that individuals with ASD are severely impaired when they need to perform an action at a specific time-point or after a certain duration (i.e., *time-based PM*), whereas this impairment is reduced, if not absent, when they need to fulfill intentions whenever a specific cue/event occurs in the environment, namely *event-based PM* (EBPM).

The methodological limitations of the few studies that have identified EBPM deficits in ASD prevent any clear-cut conclusions from being drawn. Yi et al. (2014) reported EBPM deficits in children with ASD (4–10 years) that were correlated with nonverbal IQ. Altgassen, Schmitz-Hübsch, and Kliegel (2010) revealed no impairment in a group of children with a mean age of 10 years, contrasting with Brandimonte et al. (2011)'s study in which children with ASD aged 6–12 years (mean = 8) performed more poorly than controls. Brandimonte et al. attributed these differences to the age of their respective groups, higher intellectual abilities in Altgassen's study, and the nature of the PM cue (one vs. two PM items). In a series of two studies assessing time-based and event-based

CONTACT Bérengère Guillery-Girard  berengere.guillery@unicaen.fr  UMR_S 1077 INSERM-EPHE-Université de Caen, Pôle des Formations et de Recherche en Santé (PFRS), 2, rue des Rochambelles, F-14032, Caen Cedex 14032, France

*These authors contributed equally to this work.

© 2019 Taylor & Francis Group, LLC

PM as two within-subject conditions, Williams, Boucher, Lind, and Jarrold (2013, p. 2014) concluded to undiminished EBPM only, in children and adults with ASD. Interestingly, they found that EBPM performance was associated to verbal working memory in adults with ASD, and to visual working memory in adult controls. Previously, Altgassen et al. (2012) used a complex naturalistic task to investigate both time-based and event-based PM, and reported a general deficit in adolescents and adults with ASD; however, as noted by Landsiedel et al. (2017), the difficulties with time-based PM could have impacted EBPM performance, and the PM instructions were not checked after the task completion while being long. In addition, Sheppard et al. (2016) reported EBPM deficits in children with low-functioning autism, being correlated to symptom severity, but their paradigm did not use ongoing task. Thus, as noted by Landsiedel et al. (2017), results on EBPM tasks in ASD are inconclusive. Moreover, these authors highlighted the importance of verifying the recall of the PM instructions at the end of the PM task. For example, Jones et al. (2011) found that EBPM was impaired in a group of 94 individuals with ASD. However, when Williams et al. (2013) re-analyzed their data, removing the participants who failed to recall the PM instructions at the end of the study even after prompting, they found that the difference between 39 participants with ASD and 39 comparison participants ceased to be significant.

In addition, given that individuals with ASD are known to have retrospective memory difficulties, we can hypothesize that memory load has an impact on their EBPM performance. Only two studies have so far investigated the impact of memory load on PM in participants with ASD. Using Virtual Week, a board game that features both regular and irregular EBPM and time-based PM tasks, Henry et al. (2014) compared children (8–12 years) with and without ASD. With respect to regularity, remembering the content of many different irregular PM tasks each day requires more processing resources than remembering the content of a small fixed number of regular recurring daily PM tasks and, in particular, imposes greater demands on retrospective memory. These authors administered a combination of regular tasks where an intention needed to be regularly fulfilled, and irregular ones requiring participants to remember several different tasks to do during the exercise. They found that children with ASD were only impaired on time-based tasks, with no difference in event-based tasks. They also found that controls were more accurate on regular than irregular tasks, whereas children with ASD were similarly impaired for regular and irregular ones, suggesting that retrospective memory failures alone cannot explain ASD-related impairment in PM. Using the same paradigm in adults, Kretschmer, Altgassen, Rendell, and Bölte (2014) found impairment on both EBPM and time-based PM tasks in ASD, compared with controls. In addition, both groups of participants were more accurate on regular than irregular time-based tasks, suggesting that in adults with ASD, a high retrospective memory load increases the observed impairment. The discrepant findings of these two studies may result, at least partially, from the difference in age groups. Henry et al. (2014) suggested that monitoring is more important than retrospective memory load in childhood, whereas the reverse is true in adulthood. Nevertheless, while the Virtual Week paradigm used in these two studies offers a naturalistic approach by mixing time-based PM and EBPM tasks, it does not really allow conclusions to be drawn about the specific effect of memory load on PM tasks (Landsiedel et al., 2017).

The literature in Typically Developing (TD) adults points to the involvement of several cognitive processes in PM functioning, while the multiprocess theory suggests that the retrieval of event-based intentions relies on either automatic or controlled processes, depending on the characteristics of the PM task (McDaniel & Einstein, 2000). Studies investigating the cognitive substrates of PM have highlighted the involvement of executive functions in the recall of the prospective component. According to the preparatory attentional and memory processes theory (Smith, 2003; Smith & Bayen, 2006), successful recall of the prospective component relies on controlled processes, such as inhibition of the ongoing task (OT) in order to complete the PM one. Regarding the retrospective component, its retrieval primarily depends on retrospective episodic memory (Hainselin et al., 2011). Finally, the encoding and retrieval of both components relies on the encoding and retrieval of the associations between them – an ability that involves the binding process and occurs within the episodic buffer of working memory (Baddeley, 2000; Lecouvey et al., 2017). This process allows

the creation and reinforcement of links between different elements to create a unitary representation in working memory that can then be integrated in long-term memory. Lifespan studies have identified an inverted U-shape pattern of PM development, linked to the development of episodic memory and executive functions (in Hering et al., 2016). Regarding to the prospective component, several studies concluded that inhibition abilities would be the best predictor of EBPM at different ages (Kliegel, Mackinlay, & Jäger, 2008; Mahy, Moses, & Kliegel, 2014; Schnitzspahn, Stahl, Zeintl, Kaller, & Kliegel, 2013), notably during adolescence (Zuber, Mahy, & Kliegel, 2019). From an autism perspective, in a recent meta-analysis on executive functioning in ASD, Demetriou et al. (2018) reported that inhibition is consistently impaired across age, with a moderate effect size. However, in ASD, only two studies have so far investigated the links between EBPM and executive functions, focusing on inhibition abilities, with inconclusive results and methodological limitations. Yi et al. (2014) reported that inhibitory control only predicted the EBPM performance of control children, whereas Altgassen and Koch (2014) did not find any difference in EBPM results among adults when they manipulated inhibitory control load, suggesting that inhibitory control (or the lack thereof) does not affect PM in adults with autism. These results are in accordance with age-related improvements in executive functions and inhibition observed in both typical and atypical development (Weiss et al., 2017). However, no study has yet been conducted in adolescence to test the possible increase in inhibitory efficiency and its impact on PM. This specific lack of assessment in adolescents more generally characterizes the literature on PM in ASD (Landsiedel et al. (2017), where studies including this population are still needed.

From this perspective, the aims of the present study were: (1) to investigate EBPM in ASD compared to TD focusing on adolescents, and following Landsiedel et al. (2017)'s guidelines; (2) to determine the impact of the memory load of the retrospective PM component, contrasting low and high load conditions in a fixed order paradigm; and (3) to evaluate executive abilities, that are linked to the prospective PM component, notably inhibition, working memory, and binding. Overall, we expected adolescents with ASD to perform lower than controls, and both groups to perform better under low than high retrospective memory load. Moreover, we expected adolescents' with ASD EBPM difficulties should be related to their inhibitory control abilities.

Material and methods

Participants

We recruited 16 adolescents (all male) with ASD and 18 typically developing (TD) matched control participants (14 male), aged 10.1–17 years, in local schools. Intellectual abilities were estimated with the Wechsler Intelligence Scale for Children-4th Edition (WISC-IV; Wechsler, 2005). The two groups did not differ in terms of either age ($ASD = 13.5 \pm 2.4$; $TD = 13.6 \pm 2$; $p = .93$), verbal comprehension index ($VCI_{ASD} = 108.31 \pm 21.49$; $VCI_{TD} = 117 \pm 16.66$; $p = .09$), or perceptual reasoning index ($PRI_{ASD} = 101.31 \pm 17.65$; $PRI_{TD} = 106.5 \pm 14.17$; $p = .51$), when compared using the Mann-Whitney U test. All participants with ASD had previously been diagnosed by clinicians in accordance with the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition* (American Psychiatric Association and DSM-5 Task Force, 2013), confirmed by administering both the Autism Diagnostic Interview-Revised (Rutter, Le Couteur, & Lord, 2003) and the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (Lord et al., 2000). For all participants, exclusion criteria were attention-deficit disorder with and without hyperactivity, schizophrenia, history of head trauma with loss of consciousness, recent or regular use of alcohol or drugs, chronic neurological or endocrine disorder, medication use likely to interfere with memory measures, and intellectual disabilities assessed by the WISC-IV. Written consent was obtained from parents and participants before gathering any data, and the study was approved by three committees: ethics committee, a methodological committee and Data Protection Authority.

Prospective memory task

Participants were tested individually in a sound-attenuated room in a laboratory, with a PM procedure taken from Gonneaud et al. (2014) and Gonneaud et al. (2017). EBPM was evaluated in two independent conditions (low retrospective memory load and high retrospective memory load), in addition to an OT consisting of a picture-based semantic categorization task, administered using E-Prime software.

For each of the three conditions (OT only, low vs. high retrospective memory load), participants saw a series of pictures framed by a black border on a computer screen. Each picture was displayed for 2 seconds, followed by a fixation cross for 1 second. Participants were asked to orally classify the presented object as natural or manufactured. To ensure that they understood what they had to do, the instructions were displayed with examples on the screen before the task, and participants had to recall them at the end of the task. First, participants performed the OT on its own, classifying 40 pictures as natural or manufactured. This session was followed by the low retrospective memory load condition, where participants had to classify 120 pictures as natural or manufactured (OT) and remember to press a circle button on the keyboard when the picture frame was dashed (12 targets during the task). Finally, in the high retrospective memory load condition, in addition to performing the OT (120 pictures), participants had to remember three different action-cue associations (i.e., press the circle key when the frame of the picture was dashed, a star key when the frame was composed of two solid lines, and a triangle key when the frame appeared as two dashed lines – each type of cue appeared 4 times, for a total of 12 targets). We recorded hits, omissions, errors (incorrect action-cue associations), and latencies. All participants correctly recalled the instructions at the end of each task.

Complementary tasks

To identify the cognitive correlates of PM impairment in participants with ASD versus controls, we administered inhibition, working memory and retrospective episodic memory tasks. Inhibition was evaluated with the Stroop test (Stroop, 1935). The digit span forward and backward, letter-number sequencing, and visuospatial span tasks from the WISC-IV (Wechsler, 2005) were used to assess verbal and visuospatial working memory. Story recall (immediate recall, delayed recall, and recognition) from the Child Memory Scale (Cohen, 1997) was employed for the episodic memory assessment. It should be noted that the immediate recall of a story can be regarded as an indicator of binding processes (Baddeley & Baddeley, 2000). Finally, we used the VCI to gauge the impact of verbal abilities on PM performance.

Statistical analysis

Statistical analyzes were conducted using Statistica software. As our data did not follow a normal distribution (Shapiro-Wilk, $p < .05$), we ran nonparametric Mann-Whitney U tests to assess between-group differences. We also calculated effect sizes (r) adapted for nonparametric data (Fritz, Morris, & Richler, 2012). Pairwise, within-group comparisons were calculated using Wilcoxon's test. Correlations between PM and neuropsychological results were evaluated separately for each group with Spearman's test.

Results

Prospective memory tasks

Between-group analyses on the data collected in the OT only condition did not reveal any difference in accuracy (see Table 1). In the low retrospective memory load condition, groups did not differ on OT performance, but did on the PM task: participants with ASD produced significantly fewer hit responses ($U = 76.50$, $p = .02$, $r = 0.42$) and more omissions ($U = 85.50$, $p = .04$, $r = 0.37$) than TD,

Table 1. Ongoing task performance and event-based prospective memory performance and latencies during training and in the low and high retrospective memory load conditions, for participants with ASD and typically developing adolescents (medians and ranges, P values calculated with a Mann-Whitney U test).

Task	Variables	ASD ($n = 16$) Median (range)	TD ($n = 18$) Median (range)	U value	p value
Training (OT only)	Ongoing task:				
	Hits	40 (36–40)	40 (39–40)	130	0.65
	Omissions	0 (0–0)	0 (0–1)	136	0.8
Low retrospective memory load	Errors	0 (0–4)	0 (0–1)	123	0.48
	Ongoing task:				
	Hits	118 (109–120)	119 (113–120)	94.5	0.09
	Omissions	0 (0–6)	0 (0–1)	131	0.67
	Errors	1 (0–6)	1 (0–7)	114	0.31
	PM task:				
	Hits	11 (6–12)	12 (9–12)	76.5	0.02
	Omissions	1 (0–6)	0 (0–3)	85.5	0.04
	Errors	0 (0–1)	0 (-)	117	-
Latency (ms)	1479 (618–2232)	1059 (811–1756)	53	< 0.01	
High retrospective memory load	Ongoing task:				
	Hits	116 (83–120)	118 (115–120)	82.5	0.03
	Omissions	0 (0–28)	0 (0–4)	135.5	0.77
	Errors	3 (0–9)	1 (0–3)	77.5	0.02
	PM task:				
	Hits	9.5 (3–12)	10.5 (5–12)	110	0.25
	Omissions	0 (0–2)	0 (0–2)	123.5	0.48
	Errors	2 (0–9)	1 (0–7)	109.5	0.24
	Latency (ms)	1573 (1005–2562)	1541 (1033–1814)	113	0.3

and responded more slowly ($U = 53$, $p < .01$, $r = 0.53$). In the high retrospective memory load condition, differences were only observed on the OT: participants with ASD provided fewer hit responses ($U = 82.50$, $p = .03$, $r = 0.37$) and more errors ($U = 77.50$, $p = .02$, $r = 0.40$) than TD. To avoid a possible practice effect, we have also reanalyzed hit responses for the PM task when PM cue used in the low condition was excluded (dashed frame) and did not observe any difference between groups ($U = 37$; $p = .14$).

We conducted within-group analyses to compare OT and PM performance across the EBPM conditions. In the TD group, no difference was found for the OT performance between the two EBPM conditions. However, for the PM performance, TD had higher hit rates and made fewer errors in the low retrospective memory load condition than in the high retrospective memory load condition ($z = 3.06$, $p < .01$, $r = 0.72$; $z = 3.18$, $p < .01$, $r = 0.75$). In addition, their mean response time was lower in the low retrospective memory load condition than in the high retrospective memory load condition ($z = 3.72$, $p < .01$, $r = 0.88$). The Wilcoxon t test showed that participants with ASD also made higher hit rates and fewer errors on the OT in the low retrospective memory load condition than in the high retrospective memory load condition ($z = 2.16$, $p = .03$, $r = 0.54$; $z = 2.09$, $p = .04$, $r = 0.52$). For the PM task, the Wilcoxon t test showed that participants with ASD made fewer errors in the low retrospective memory load condition than in the high retrospective memory load condition ($z = 3.06$, $p < .01$, $r = 0.77$). No difference was observed in reaction times.

Complementary assessment

When we assessed inhibition, we found that the interference score of the Stroop test tended to be lower for the TD group than for ASD (Mann-Whitney $U = 96$, $p = .07$, $r = 0.30$). Concerning the working memory assessment, groups only differed on the letter-number sequencing test, with lower scores for participants with ASD than for TD ($U = 92$, $p = .007$, $r = 0.44$). Finally, story recognition scores were significantly lower for adolescents with ASD than for TD ($U = 88$, $p = .05$, $r = 0.33$). There was no other significant difference between groups.

Table 2. Significant correlations between scores on the event-based prospective memory task (hits and errors) and scores on the neuropsychological assessment, in the ASD and typically developing groups.

PM task		Cognitive tests	<i>r</i>	<i>p</i> value
Correlations in ASD group (<i>n</i> = 16)				
Low retrospective memory load	Hits	Verbal comprehension index	-0.51	0.05
High retrospective memory load	Hits	Verbal comprehension index	0.69	< 0.01
		Story immediate recall	0.59	0.02
	Errors	Verbal comprehension index	-0.76	< 0.01
		Story immediate recall	-0.54	0.03
Correlations in TD group (<i>n</i> = 18)				
High retrospective memory load	Hits	Stroop interference score	-0.64	< 0.01
	Errors	Stroop interference score	0.67	< 0.01

Correlations between PM tasks and cognitive assessment

For both the ASD and TD groups, we identified significant Spearman correlations between the PM task and cognitive assessment scores (see Table 2). There was no significant correlation between OT performance (whatever the condition) and cognitive scores, either for TD or for individuals with ASD. For the latter, the PM hits in the low retrospective memory load condition were negatively correlated with VCI scores. PM hits in the high retrospective memory load condition were positively associated with both VCI and story (immediate recall) scores, while errors were negatively correlated with both VCI and immediate recall scores. For TD, we observed significant correlations in the high retrospective memory load condition with inhibition. As expected, the correlation between the Stroop interference score and PM hits was negative, and the correlation between the Stroop interference score and PM errors was positive.

Discussion

The objective of our study was to measure the impact of the load of to-be-memorized instructions (i.e., low vs. high retrospective memory load conditions) on EBPM in adolescents with ASD, and the possible contributions of inhibition, working memory, episodic memory and verbal abilities to PM performance. Our methodology was in line with the guidelines published by Landsiedel et al. (2017): groups were matched for age, VCI and PRI; performance on the OT was assessed in the absence of recall of intentions; and participants had to recall the PM instructions at the end of the task. We found that adolescents with ASD performed similarly to TD on the OT, but more poorly on the PM task in the low retrospective memory load condition. However, we found the opposite results in the high retrospective memory load condition (i.e. poorer OT performance but similar PM performance for adolescents with ASD compared with TD). There are several possible explanations for these results.

First, the results for the low retrospective memory load condition suggest an impairment of EBPM in ASD, as performance was intact when participants with ASD had to process the OT on its own, but when PM instructions were added, they neglected these instructions in favor of the OT. This finding is in line with previous results (Brandimonte et al., 2011; Kretschmer et al., 2014). As demonstrated in typical young adults using a similar paradigm, this PM task elicits activation in the posterior frontal and parietal cortices, and deactivation in the medial rostral prefrontal cortex (Gonneaud et al., 2014). According to the disconnection theory (Solomon, Hogeveen, Libero, & Nordahl, 2017), anterior brain regions may be under-recruited in ASD, and long-term under-connectivity may contribute to the aforementioned PM deficits.

Second, as predicted, controls exhibited poorer PM performance in the high retrospective memory load condition than in the low retrospective condition, probably owing to the greater retrospective component of the PM task (Meier & Zimmermann, 2015; Zöllig et al., 2007). By contrast, in the ASD group, the decrease only concerned the OT. Results showed that half of the ASD participants obtained performance below the lowest score of controls. This suggests that these

adolescents with ASD shifted their attentional and cognitive resources from the OT to the PM task in this condition. During the first task (OT only), participants with ASD correctly performed the categorical judgment, and pursued this processing in the low retrospective memory load condition, to the detriment of the PM task. Only in the high retrospective memory load condition did they shift their attention to the PM instructions. However, the fixed order of low and high retrospective memory load conditions may have contributed to modify strategies in the ASD group. The participants with ASD presumably realized that they were having difficulty performing the PM task in the high load condition, leading them to shift their cognitive resources to the PM instructions. This decision may have been reinforced by the view that the OT was considered to be relatively simple, given that it had previously been successfully performed. This hypothesis of a gradual shift from the OT to the PM task in a context of fixed order PM tasks is in accordance with the correlations we observed between PM performance and cognitive processes. In this paradigm, we used sufficiently salient cues in both low and high conditions, that may capture attention automatically and less affect cognitive resources during PM in TD individuals (Kretschmer-Trendowicz & Altgassen, 2016), and ASD ones as well, due to their atypical and hypersensitive reactivity to visual informations (reviewed in Sheppard, Bruineberg, Kretschmer-Trendowicz, & Altgassen, 2018). In addition, and regarding to the PAM theory (Smith, 2003; Smith & Bayen, 2006) that associates the prospective component to executive functions and mainly inhibition, we did not find any correlation between EBPM performance and inhibition capacities in the ASD group. Together, we hypothesize that the cue detection and intention execution, associated to the prospective component might have not been the more difficult to process by ASD subjects, and cognitive resources be allocated to other processes. In the low retrospective memory load condition, the negative correlation we observed between PM performance and VCI in the ASD group suggests that verbal strategies may have been used for another type of processing, namely that required by the OT. In the high retrospective memory load condition, correlation analyses revealed that PM performance was associated with inhibition in the control group (in line with Schnitzspahn et al., 2013). However, we did not observe the same pattern in the ASD group but rather an association with both their verbal abilities and verbal memory, possibly to perform the prospective component, in accordance with the PAM model associating the retrospective component to episodic memory. In this line, the correlation with immediate recall (story), presumably reflected the involvement of the episodic buffer described in Baddeley (2000)'s model of working memory. This buffer stores memory traces in a multimodal code and could contribute to the ability to maintain several intentions while performing the PM task (Lecouvey et al., 2017). This may have helped them to normalize their PM performance by rehearsing the PM instructions, to the detriment of the OT.

The contrasting patterns of results across the low and high retrospective memory load conditions have several possible explanations. First, the adolescents with ASD may have preferentially performed either the OT or the PM task, owing to the difficulty of switching between the two. Although we did not investigate switching in our sample, this executive function is a significant predictor of PM performance in young typically developed adults (Schnitzspahn et al., 2013; West, 2011). Switching also predicts PM performance in typically developing adolescents, in association with theory of mind abilities (Altgassen, Vetter, Phillips, Akgün, & Kliegel, 2014), and both these processes are known to be diminished in ASD. In one of the studies from which we borrowed our paradigm, Gonneaud et al. (2017) suggested that successfully performing the PM task may rely on the ability to shift attention from the OT and internal thoughts (i.e. maintenance of PM intention), involving the deactivation of the default mode network, to the PM task and activation of the task-related mode. Abnormal cortical activation/deactivation is well documented in autism (Spencer et al., 2012) and may explain event-based difficulties or peculiarities in ASD. Second, the absence of difference between groups in the high load condition suggests that ASD participants may have learned the PM procedure from the low to the high load retrospective memory task. However, when we analyzed PM performance when PM cue used in the low condition was excluded (dashed frame), there was still not any difference. In addition, half of individuals with ASD obtained performance

below the lowest score of controls on the OT in the high load condition, which suggests that training on PM cues may be not as sufficient to avoid a possible impact on the OT. Nevertheless, it would be relevant in a further study to control this learning effect on PM cues by contrebalancing the order of low and high load condition. Third, these contrasting results may also reflect the difficulty that adolescents with ASD have performing both an OT and a PM task when they are too complex. Meier and Zimmermann (2015) demonstrated in typical individuals that increasing retrospective load or OT load may influence the division of cognitive resources, resulting in poorer PM performance or disengagement from the OT. In autism, the complex information-processing model predicts impairment when there is a high demand for integration of information (Williams, Goldstein, & Minshew, 2006). In line with this view, we can hypothesize that the retrospective memory load in the second experimental PM condition exceeded the cognitive resources of the participants with ASD. In the present study, we gradually increased task complexity, from the OT on its own, to the low memory load condition, and then to high memory load condition. This gradual increase in complexity may have led participants with ASD to adopt a different strategy from that of controls (i.e., favor the PM task in the last, high-load condition). We hypothesize that the order of tasks in the PM paradigm may have modified the attentional focus of participants with ASD, partially explaining the variability of results identified by Landsiedel et al. (2017). Finally, our results contrasted with Williams et al. (2014) ones, who identified positive correlations between EBPM performance and executive functioning (evaluated by working memory tasks) in ASD adults. This difference might be due to the nature of their EBPM task that included a more complex prospective component (for cues detection, recognition, and OT inhibition) than the retrospective one (unique PM instruction), an opposed pattern in our task. However, in both cases, participants with ASD preferentially used verbally-mediated strategies to perform the EBPM task, while EBPM performance in TD controls correlated with visuo-spatial working memory in Williams et al. (2014) study and inhibition in our sample.

This paradigm had several limitations. First, there were more stimuli in the low and high retrospective memory load conditions than in the OT only condition, possibly limiting the comparisons between PM and OT performance. Second, the fixed order of the PM tasks (low load, then high load) may be regarded as a limitation, although this allowed us to elicit an inverted pattern and formulate several hypothesis regarding the particular strategies we observed among participants with ASD. However and to go beyond, it would be relevant to test these hypotheses and notably to control the possible learning effect in another study with an alternated order of high and low memory load conditions allowing to isolate the retrospective memory load effect.

In conclusion, we demonstrated an EBPM impairment among adolescents with ASD and the use of maladaptive strategies that may compensate for restricted executive and integrative resources that are recruited in TD people as suggested by our correlational analyses. Although our hypotheses need to be confirmed with other PM paradigms, they underscore the importance of exploring the influence of memory load and training on PM and its consequences for daily life in greater depth.

Acknowledgments

This study was supported by the Fondation de France (grant no. 2007005799). We are grateful to Elizabeth Wiles-Portier for reviewing the English style. We are also indebted to all the children and adolescents and their families who took part in this study, as well as to the teachers and head teachers who kindly accommodated us in their schools.

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the authors.

Funding

This work was supported by the Fondation de France [2007005799].

ORCID

Bérengère Guillery-Girard  <http://orcid.org/0000-0002-2316-4716>

References

- Altgassen, M., Koban, N., & Kliegel, M. (2012). Do adults with autism spectrum disorders compensate in naturalistic prospective memory tasks? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *42*(10), 2141–2151. doi: 10.1007/s10803-012-1466-3
- Altgassen, M., Schmitz-Hübsch, M., & Kliegel, M. (2010). Event-based prospective memory performance in autism spectrum disorder. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *2*(1), 2–8. doi:10.1007/s11689-009-9030-y
- Altgassen, M., Vetter, N. C., Phillips, L. H., Akgün, C., & Kliegel, M. (2014). Theory of mind and switching predict prospective memory performance in adolescents. *Journal of Experimental Child Psychology*, *127*, 163–175. doi:10.1016/j.jecp.2014.03.009
- Altgassen, M., Vetter, N. C., Phillips, L. H., Akgün, C., & Kliegel, M. (2014). Theory of mind and switching predict prospective memory performance in adolescents. *Journal of Experimental Child Psychology*, *127*, 163–175. doi: 10.1016/j.jecp.2014.03.009
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(11), 417–423. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058819>
- Brandimonte, M. A., Filippello, P., Coluccia, E., Altgassen, M., & Kliegel, M. (2011). To do or not to do? Prospective memory versus response inhibition in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Memory*, *19*(1), 56–66. doi:10.1080/09658211.2010.535657
- Cohen, M. (1997). *Children's Memory Scale*. San Antonio, Texas: The Psychological Corporation.
- Demetriou, E. A., Lampit, A., Quintana, D. S., Naismith, S. L., Song, Y. J. C., Pye, J. E., ... Guastella, A. J. (2018). Autism spectrum disorders: A meta-analysis of executive function. *Molecular Psychiatry*, *23*(5), 1198–1204. doi:10.1038/mp.2017.75
- Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1990). Normal aging and prospective memory. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, *16*(4), 717–726. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2142956>
- Fritz, C. O., Morris, P. E., & Richler, J. J. (2012). Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *Journal of Experimental Psychology: General*, *141*(1), 2–18. doi:10.1037/a0024338
- Gonneaud, J., Lecouvey, G., Groussard, M., Gaubert, M., Landeau, B., Mézenge, F., ... Rauchs, G. (2017). Functional dedifferentiation and reduced task-related deactivations underlie the age-related decline of prospective memory. *Brain Imaging and Behavior*, *11*(6), 1873–1884. doi:10.1007/s11682-016-9661-z
- Gonneaud, J., Rauchs, G., Groussard, M., Landeau, B., Mézenge, F., de La Sayette, V., ... Desgranges, B. (2014). How do we process event-based and time-based intentions in the brain? An fMRI study of prospective memory in healthy individuals. *Human Brain Mapping*, *35*(7), 3066–3082. doi:10.1002/hbm.22385
- Hainselin, M., Quinette, P., Desgranges, B., Martinaud, O., Hannequin, D., de La Sayette, V., ... Eustache, F. (2011). Can we remember future actions yet forget the last two minutes? Study in transient global amnesia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *23*(12), 4138–4149. doi:10.1162/jocn_a_00076
- Henry, J. D., Terrett, G., Altgassen, M., Raponi-Saunders, S., Ballhausen, N., Schnitzspahn, K. M., & Rendell, P. G. (2014). A virtual week study of prospective memory function in autism spectrum disorders. *Journal of Experimental Child Psychology*, *127*, 110–125. doi:10.1016/j.jecp.2014.01.011
- Hering, A., Wild-Wall, N., Gajewski, P. D., Falkenstein, M., Kliegel, M., & Zinke, K. (2016). The role of cue detection for prospective memory development across the lifespan. *Neuropsychologia*, *93*(November), 289–300. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2016.11.008
- Jones, C. R. G., Happé, F., Pickles, A., Marsden, A. J. S., Tregay, J., Baird, G., ... Charman, T. (2011). “Everyday memory” impairments in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *41*(4), 455–464. doi:10.1007/s10803-010-1067-y
- Kliegel, M., Mackinlay, R., & Jäger, T. (2008). Complex prospective memory: Development across the lifespan and the role of task interruption. *Developmental Psychology*, *44*(2), 612–617. doi:10.1037/0012-1649.44.2.612
- Kretschmer, A., Altgassen, M., Rendell, P. G., & Bölte, S. (2014). Prospective memory in adults with high-functioning autism spectrum disorders: Exploring effects of implementation intentions and retrospective memory load. *Research in Developmental Disabilities*, *35*(11), 3108–3118. doi:10.1016/j.ridd.2014.07.052

- Kretschmer-Trendowicz, A., & Altgassen, M. (2016). Event-based prospective memory across the lifespan: Do all age groups benefit from salient prospective memory cues? *Cognitive Development*, 39, 103–112. doi:10.1016/j.cogdev.2016.04.005
- Landsiedel, J., Williams, D. M., & Abbot-Smith, K. (2017). A meta-analysis and critical review of prospective memory in autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47(3), 646–666. doi:10.1007/s10803-016-2987-y
- Lecouvey, G., Gonneaud, J., Piolino, P., Madeleine, S., Orriols, E., Fleury, P., ... & Desgranges, B. (2017). Is binding decline the main source of the ageing effect on prospective memory? A ride in a virtual town. *Socioaffective Neuroscience & Psychology*, 7(1), 1304610. doi: 10.1080/20009011.2017.1304610
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., ... Rutter, M. (2000). The autism diagnostic observation schedule-generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(3), 205–223. doi:10.1023/A:1005592401947
- Mahy, C. E. V., Moses, L. J., & Kliegel, M. (2014). The impact of age, ongoing task difficulty, and cue salience on preschoolers' prospective memory performance: The role of executive function. *Journal of Experimental Child Psychology*, 127, 52–64. doi:10.1016/j.jecp.2014.01.006
- Mayes, A. (1997). Prospective memory: Theory and applications. *Neuropsychologia*, 35(10), 1423. doi:10.1016/S0028-3932(97)80257-6
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval: A multiprocess framework. *Applied Cognitive Psychology*, 14(7), S127–S144. doi:10.1002/acp.775
- Meier, B., & Zimmermann, T. D. (2015). Loads and loads and loads: The influence of prospective load, retrospective load, and ongoing task load in prospective memory. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 322. doi:10.3389/fnhum.2015.00322
- Rutter, M., Le Couteur, A., & Lord, C. (2003). *ADI-R: Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- Schnitzspahn, K. M., Stahl, C., Zeintl, M., Kaller, C. P., & Kliegel, M. (2013). The role of shifting, updating, and inhibition in prospective memory performance in young and older adults. *Developmental Psychology*, 49(8), 1544–1553. doi:10.1037/a0030579
- Sheppard, D. P., Bruineberg, J. P., Kretschmer-Trendowicz, A., & Altgassen, M. (2018). Prospective memory in autism: Theory and literature review. *The Clinical Neuropsychologist*, 32(5), 748–782. doi:10.1080/13854046.2018.1435823
- Sheppard, D. P., Kvilashvili, L., & Ryder, N. (2016). Event-based prospective memory in mildly and severely autistic children. *Research in Developmental Disabilities*, 49–50, 22–33. doi: 10.1016/j.ridd.2015.09.018
- Smith, R. E. (2003). The cost of remembering to remember in event-based prospective memory: Investigating the capacity demands of delayed intention performance. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 29(3), 347–361. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12776746>
- Smith, R. E., & Bayen, U. J. (2006). The source of adult age differences in event-based prospective memory: A multinomial modeling approach. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 32(3), 623–635. doi:10.1037/0278-7393.32.3.623
- Solomon, M., Hogeveen, J., Libero, L., & Nordahl, C. (2017). An altered scaffold for information processing: Cognitive control development in adolescents with autism. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2(6), 464–475. doi:10.1016/j.bpsc.2017.06.002
- Spencer, M. D., Chura, L. R., Holt, R. J., Suckling, J., Calder, A. J., Bullmore, E. T., & Baron-Cohen, S. (2012). Failure to deactivate the default mode network indicates a possible endophenotype of autism. *Molecular Autism*, 3(1), 15. doi:10.1186/2040-2392-3-15
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643. doi:10.1037/h0054651
- Wechsler, D. (2005). *Manuel d'administration et de cotation du WISC-IV*. Paris, France: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Weiss, E. M., Gschaidbauer, B., Kaufmann, L., Fink, A., Schuster, G., Mittenecker, E., & Papousek, I. (2017). Age-related differences in inhibitory control and memory updating in boys with Asperger syndrome. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 267(7), 651–659. doi:10.1007/s00406-016-0756-8
- West, R. (2011). The temporal dynamics of prospective memory: A review of the ERP and prospective memory literature. *Neuropsychologia*, 49(8), 2233–2245. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.028
- Williams, D., Boucher, J., Lind, S., & Jarrold, C. (2013). Time-based and event-based prospective memory in autism spectrum disorder: The roles of executive function and theory of mind, and time-estimation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(7), 1555–1567. doi:10.1007/s10803-012-1703-9
- Williams, D. L., Goldstein, G., & Minshew, N. J. (2006). Neuropsychologic functioning in children with autism: Further evidence for disordered complex information-processing. *Child Neuropsychology*, 12(4–5), 279–298. doi:10.1080/09297040600681190

- Williams, D. M., Jarrold, C., Grainger, C., & Lind, S. E. (2014). Diminished time-based, but undiminished event-based, prospective memory among intellectually high-functioning adults with autism spectrum disorder: relation to working memory ability. *Neuropsychology*, *28*(1), 30–42. doi: [10.1037/neu0000008](https://doi.org/10.1037/neu0000008)
- Yi, L., Fan, Y., Joseph, L., Huang, D., Wang, X., Li, J., & Zou, X. (2014). Event-based prospective memory in children with autism spectrum disorder: The role of executive function. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *8*(6), 654–660. doi:[10.1016/j.rasd.2014.03.005](https://doi.org/10.1016/j.rasd.2014.03.005)
- Zöllig, J., West, R., Martin, M., Altgassen, M., Lemke, U., & Kliegel, M. (2007). Neural correlates of prospective memory across the lifespan. *Neuropsychologia*, *45*(14), 3299–3314. doi:[10.1016/j.neuropsychologia.2007.06.010](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.06.010)
- Zuber, S., Mahy, C. E. V., & Kliegel, M. (2019). How executive functions are associated with event-based and time-based prospective memory during childhood. *Cognitive Development*, *50*(August 2018), 66–79. doi:[10.1016/j.cogdev.2019.03.001](https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2019.03.001)

Titre : Anomalies structurales de la région hippocampique chez l'adolescent et l'adulte souffrant d'un trouble de stress post-traumatique

Résumé : Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) est associé à des anomalies structurales au niveau de plusieurs régions cérébrales, dont l'hippocampe. Un plus petit volume de cette structure pourrait favoriser le développement ainsi que la persistance des symptômes. Cette région est composée de plusieurs sous-champs (Corne d'Ammon (CA1, CA2 et CA3), Gyrus denté (DG), Subiculum), possédant chacun des caractéristiques histologiques et des fonctions différentes. Les objectifs de cette thèse étaient de (1) préciser les altérations au niveau de ces sous-champs et (2) d'étudier les liens avec la symptomatologie chez des adolescents et des adultes avec TSPT. Nos résultats montrent qu'il existerait un volume plus petit de la région CA2-3/DG chez l'adolescent avec TSPT et que cette altération pourrait favoriser l'apparition des symptômes de reviviscence. Chez l'adulte avec TSPT, il existerait une altération des régions CA2-3/DG et CA1. Un plus petit volume de CA2-3/DG serait associé aux symptômes d'évitement, d'hypervigilance et de dépression tandis qu'une altération de CA1 favoriserait les symptômes de reviviscence. Nos résultats suggèrent également qu'une augmentation de la plasticité de l'hippocampe pourrait permettre une diminution des symptômes. En effet, une augmentation des volumes CA2-3/DG et CA1 chez l'adulte TSPT, sur deux ans, était associée à une réduction des symptômes, respectivement, de dépression et de reviviscence. Ainsi, stimuler cette plasticité hippocampique pourrait être une piste d'intervention prometteuse afin de favoriser une diminution des symptômes.

Title: Structural hippocampal alterations in adolescents and adults suffering from post-traumatic stress disorder

Abstract: Post-traumatic stress disorder (PTSD) is associated with structural differences within several cerebral regions, such as the hippocampus. A smaller hippocampal volume is thought to foster the development and the maintenance of the pathology. The hippocampus is composed of several subfields (Cornu Ammonis (CA1, CA2 and CA3), Dentate gyrus (DG), Subiculum), each having different histological characteristics and functions. Hence, the objectives of this thesis were to (1) investigate structural alterations within hippocampal subfields and (2) explore the links between these alterations and the symptoms in adolescents and adults suffering from PTSD. Our results showed a smaller volume of the region CA2-3/DG in adolescents with PTSD and suggested that this alteration could foster re-experiencing symptoms. Adults with PTSD had smaller volumes of CA2-3/DG and CA1. An alteration of CA2-3/DG was associated with avoidance, hyperarousal and depression symptoms while smaller CA1 volume was associated with more severe re-experiencing symptoms. Our results also suggested that enhanced hippocampal plasticity in adults could promote a reduction of the symptoms. Indeed, an augmentation of CA2-3/DG and CA1 volumes in adults with PTSD, over a period of two years, was associated with a reduction of depression and re-experiencing symptoms, respectively. Hence, targeting hippocampal plasticity in PTSD individuals could be a promising approach to promote symptoms reduction.

Mots clés: Trouble de stress post-traumatique ; Hippocampe ; Sous-champs hippocampiques ; Imagerie par résonance magnétique ; Haute résolution ; Adulte ; Adolescent

Discipline : Psychologie

Laboratoire : Unité INSERM-EPHE-Unicaen U1077 « Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine », GIP Cyceron, Bd Henri Becquerel, BP 55229, 14074 Caen Cedex