UNIVERSITÉ DE TOURS

ÉCOLE DOCTORALE : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant (SSBCV)
ÉQUIPE Psychiatrie Neurofonctionnelle
U1253 iBrain

THÈSE présentée par :

Sarah THIERREE

soutenue le : **13 Décembre 2022**

pour obtenir le grade de : **Docteure de l'université de Tours**
Discipline/ Spécialité : Neurosciences

ETUDE DES THERAPIES DE POTENTIALISATION DANS LE TRAITEMENT DU TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE

THÈSE dirigée par :

M. CLARYS David	Professeur, Université de Tours
M. EL-HAGE Wissam	Professeur Universitaire Praticien Hospitalier, Université de Tours

RAPPORTEURS :

Mme SAUVAGET Anne	Professeure Universitaire Praticienne Hospitalière, Université de Nantes
Mme DENIS Anne	Professeure, Université de Chambéry

JURY : ***(directeurs, rapporteurs, examinateurs)***

Civilité CLARYS David	Professeur, Université de Tours
Civilité EL-HAGE Wissam	Professeur Universitaire Praticien Hospitalier, Université de Tours
Civilité DENIS Anne	Professeure, Université de Chambéry
Civilité SAUVAGET Anne	Professeure Universitaire Praticienne Hospitalière, Université de Nantes
Civilité BARRAULT Servane	Maîtresse de conférences habilitée à diriger des recherches, Université de Tours
Civilité BRUNET Alain	Professeur Universitaire, Université de McGill
Civilité FERRERI Florian	Professeur Universitaire Praticien Hospitalier, Université de Paris VI

Résumé

Ces dernières années, les avancées en imagerie médicale ont permis une meilleure compréhension du trouble de stress post-traumatique. Elles ont notamment permis d'incriminer les différentes régions cérébrales dysfonctionnelles dans ce trouble, à savoir l'insula, l'hippocampe, le cortex cingulaire antérieur, et le cortex préfrontal (notamment dorsolatéral et médian). L'avancée dans les connaissances anatomiques a permis de comprendre les mécanismes en jeu dans le trouble de stress post-traumatique (TSPT) et de dépasser les limites thérapeutiques précédentes. Les recommandations actuelles désignent la psychothérapie cognitive et comportementale comme traitement de première intention dans le traitement du TSPT. Cependant, les limites de ces approches (rechutes, résistance au traitement) encouragent au développement de nouvelles thérapeutiques, dont les thérapies de potentialisation.

L'objectif de ce travail de thèse a été d'étudier l'efficacité et la tolérabilité de deux thérapies de potentialisation différentes, à savoir la thérapie de reconsolidation mnésique sous propranolol chez une population jeune, dont les options thérapeutiques sont limitées du fait du développement cérébral, et la thérapie d'exposition au récit traumatique sous stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) chez une population adulte.

Les résultats permettent d'apporter des éléments de connaissance intéressants dans les perspectives thérapeutiques du TSPT, notamment dans le cadre de la thérapie de reconsolidation. Lors de cette étude, nous avons pu montrer une diminution significative de la symptomatologie traumatique, en l'espace d'une semaine de traitement. Les résultats nous invitent à répliquer ce protocole avec groupe contrôle afin de confirmer nos résultats préliminaires.

Mots-clés : Trouble de stress post-traumatique, thérapies de potentialisation, neurostimulation, propranolol, reconsolidation.

Abstract

In recent years, advances in medical imaging have led to a better understanding of post-traumatic stress disorder. In particular, they have made it possible to incriminate the various dysfunctional brain regions in this disorder, namely the insula, the hippocampus, the anterior cingulate cortex, and the prefrontal cortex (in particular dorsolateral and medial). Advances in anatomical knowledge have made it possible to understand the mechanisms involved in PTSD and to overcome current therapeutic limits. Current recommendations target cognitive and behavioral psychotherapy as first-line treatment in the treatment of post-traumatic stress disorder. However, the limits of these approaches (relapses, drug contraindications, resistance to treatment) encourage the development of new therapies, including potentiation therapies.

The objective of this thesis work was to study the efficacy and tolerance of two different potentiation therapies, namely memory reconsolidation therapy under propranolol and traumatic narrative exposure therapy under repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS).

The results make it possible to provide interesting elements of knowledge in the therapeutic perspectives of post-traumatic stress disorder, particularly in the context of reconsolidation therapy. During this study, we were able to show a significant reduction in traumatic symptoms, within one week of treatment. The results invite us to replicate this protocol with a control group in order to confirm our preliminary results.

Keywords: Post-traumatic stress disorder, potentiation therapies, neurostimulation, propranolol, reconsolidation.

Dédicace

À mon fils, ma force, ma vie.

À Philippe, à Brigitte, à Marc, pardon de ne pas avoir fini à temps,

À tous mes enfants syriens,

À toutes les victimes de guerres en Syrie et ailleurs.

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier mes incroyables directeurs de thèse. Vous m'avez tellement apporté dans votre complémentarité, et dans vos accompagnements respectifs.

Wissam, je ne saurai comment te remercier pour ton accompagnement. Pendant toute la durée de ce travail, tu as été présent, tu étais là, soutenant. Tu as été là dans les drames de ma vie privée, et dans les moments joyeux. Tu étais là lors de ma thèse en 180 secondes, avec ton rôle de super coach. Tu m'as vu faire mes premiers pas en médecine. Tu m'as accordé la liberté qui m'était nécessaire dans mon travail, tout en veillant au cadre de notre collaboration. Merci pour tout ce que tu m'as apporté pendant ces années. Merci pour ta confiance, merci de m'avoir accompagné dans mes projets.

David, tu m'as aidé à tenir le cap, parfois difficile, tu as répondu présent à mes sollicitations, et tu as toujours fait le maximum pour moi. Ta bienveillance et ta confiance m'ont permis de ne jamais lâcher. J'ai pu recevoir ton soutien quand j'en ai eu besoin, j'ai beaucoup aimé et j'aime toujours échanger avec toi autour de nos sujets d'intérêts/passions. Tu as su m'aider à surmonter mes difficultés et à progresser. Merci pour tout ça.

Merci mon école doctorale qui m'a accompagné pendant ces années, merci à l'équipe ibrain qui m'a toujours accueilli avec le sourire. Catherine, Pascal, Samuel et tous les autres!

Mention spéciale à Romain & Bruno pour m'avoir supporté, voire subi. Merci à Barbara & Marion pour votre bonne humeur.

Merci à mon jury d'accepter d'évaluer mon travail. Vous m'honorez de votre présence.

Merci Pr Alain Brunet, tu présentes les qualités d'un grand chercheur mais aussi d'un grand Homme. Merci pour tout ton soutien, ta confiance. Merci d'avoir théorisé ce qui m'a permis la plus belle expérience professionnelle de ma vie.

Merci Nada Mohammad, ma traductrice et tellement plus. Nous avons vécu une expérience extraordinaire pendant cette thèse. J'aime cette femme forte, déterminée, merveilleuse que tu es. Tu m'as fait confiance, tu m'as accompagné, tu as travaillé sans relâche pour cette noble cause: réparer les enfants de la guerre. Je garde en tête cette finale de MT180 après laquelle nous chantions des chants révolutionnaires syriens dans Tours. Toutes les victoires que nous avons connues, sont autant de moyens de contrer les dégâts de la guerre. Tu incarnes le courage et la liberté. Merci d'avoir cru en moi.

Enfin, merci à tous cas à tous ceux qui ont accompagné mes travaux parallèles, l'UFR médecine de Tours, le Pr Diane Dufour, Le Pr Henri Marret, Le Pr Patrice Diot. Merci à Quentin & Emma vous restez dans mon coeur ou que je sois. Merci à Apo, Nadir, Lulu, Antho, d'avoir rendu ces années plus douces.

Navid, mon frère, mon double (en un peu plus masculin peut-être à l'extrême limite), mon BFF médecine, mon ADN légèrement modifié merci d'avoir cru en moi quand moi-même je ne le fais pas.

Merci à Manal, la neuropsy qui fait de l'humour. Merci et non des moindres à la team des ingérables, David Castella (alias Boucan), David Cardoso, Marie Guellec (la psycho-crimino-bob-l-eponge) et à Paul par extension Romain Henaff, Albin Bourgeois. Je pense que personne n'a autant souffert de mes doutes que vous. Merci pour vos avis, conseils relectures, session d'estime de soi, punchlines. Que du beau monde.

Merci à ma petite fée Caro, Sophie Salaun, Marie & Elodie Pelette, Morgane Chevallier, sans qui ma vie aurait pris une toute autre direction.

Merci au Dre Lucile Gabriel, au Dre Alvina Gnana, au Dre Céline Lamy, au Dr Arnaud Andriot, et à tous ces docs qui sont aussi atypiques qu'humains, et qui rendent par leur sensibilité la vie médicale (et générale) plus belle.

Merci à ma famille, à mes parents qui auront vu tous les glaciers fondre avant d'apercevoir la fin de mes études. J'espère que votre désespoir peut être au moins en partie compensé par un peu de fierté. Je vous aime.

Mon frère, depuis ta pampa, je sais que tu seras quand même content de l'apprendre. Merci vieux machin de m'avoir donné mes neveux et mes nièces. Pensée pour Yuna, Enzo et Léa. Merci à mon deuxième frère et non des moindres, Alex Baguenard, que j'aime tout autant.

Merci à mes soeurs de cœur, celles qui sont ma famille aujourd'hui, Maraym Ezzouak, Dre Kamar Outabachi, Nadia Jebari, Hajer Bahloul.

Merci à ma tante, Liliane Lambinet, et mon oncle Richard Grandru. Vous m'avez tellement apporté. Tata dans chacune de mes consultations, tu es présente. J'espère que tu es fière de la personne et de la psychologue que je suis.

Merci Yousef Baker. Depuis ces 3000 kilomètres qui nous séparent, je rédige ces remerciements en pensant à toi. Tu as été là dans la succession de difficultés que j'ai rencontrées pendant ces dernières années, sans jamais lâcher. Et si si, je suis très drôle.

Merci à ta sœur, Sumayya Baker, que, tu le sais, j'aurai épousé à ta place si elle n'était pas déjà mariée.

Merci de manière générale à toute ma belle-famille, Oummi, Abi, Salah, Safiye, Siyamav, Mohammad, Romav.

Enfin je terminerai ces remerciements par ma vie, ma force, mon moteur, mon "petit ange tombé du ciel". On en a traversé toi et moi ces dernières années. Et on en est ressorti plus forts, plus soudé que jamais. Tu es de loin, la plus belle personne que j'ai rencontrée dans ce monde. Merci mon fils.

SOMMAIRE

INTRODUCTION **10**

PARTIE 1 : APPROCHES CLINIQUES DU TSPT **13**

CRITÈRES CLINIQUES 13

RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DE LA SYMPTOMATOLOGIE 14

TYPOLOGIE DU TRAUMA 15

ÉPIDÉMIOLOGIE & PRÉVALENCE 16

COMORBIDITÉS DU TSPT ET CONSÉQUENCES SUR LA QUALITÉ DE VIE 16

PARTIE 2 : APPROCHES COGNITIVES & ÉMOTIONNELLES DU TSPT **18**

MÉMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE 18

THÉORIE DE MOWRER (1960) 20

THÉORIE DE BREWIN ET AL. (1996) 22

THÉORIE D'EHLERS & CLARK (2002) 25

PARTIE 3 : APPROCHES NEUROBIOLOGIQUES DU TSPT **29**

FONCTIONNEMENT NEUROBIOLOGIE DU TSPT 29

PARTIE 4 : PRISES EN CHARGE DU TSPT **33**

I. NEUROSTIMULATION NON INVASIVE 33

STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE RÉPÉTÉE 34

STIMULATION TRANSCRÂNIENNE PAR COURANT CONTINU 38

II. TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES 40

ALPHA-BLOQUANTS 40

METHYLENEDIOXYMETHAMPHETAMINE 42

ANTICONVULSIVANTS 44

ANTIHISTAMINIQUES 45

ANTIDÉPRESSEURS 46

BÊTA-BLOQUANTS 47

LE PROPRANOLOL DANS LA THÉRAPIE DE RECONSOLIDATION 48

PARTIE 5 : PROBLÉMATIQUE **51**

OBJECTIFS 51

HYPOTHÈSES 52

PARTIE 6 : ÉTUDES **53**

ÉTUDE 1. Réactivation du psychotrauma sous propranolol chez des enfants réfugiés syriens traumatisés : preuves préliminaires d'efficacité. 54

ÉTUDE 2. Combiner l'exposition au récit traumatique avec la rTMS pour réduire les symptômes du trouble de stress post-traumatique : essai contrôlé randomisé. 77

DISCUSSION GÉNÉRALE **118**

CONCLUSION GÉNÉRALE **123**

BIBLIOGRAPHIE **128**

ANNEXES **144**

ANNEXE I - CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU DSM-V 144

ANNEXE II - COVID-19 : URGENCY FOR DISTANCING FROM DOMESTIC VIOLENCE 153

Listes des figures et tableaux

Figure 1 *: Illustration du modèle de Mowrer (1960). Reproduit & adapté à partir de Puechlong (2020).*

Figure 2 *: Un diagramme schématique de la théorie de la double représentation du trouble de stress post-traumatique. Reproduit à partir de Dalgleish (2004).*

Figure 3*: Dimensions fonctionnelles du modèle cognitif de l'état de stress post-traumatique. Reproduit à partir de Wittmer-Godard (2013).*

Figure 4 *: Altérations cérébrales fonctionnelles et anatomiques liées au trouble de stress post-traumatique (TSPT) chez l'adulte. Reproduit à partir de Dégeilh et al. (2013).*

Liste des abréviations

MDMA: 3,4 méthylène-dioxy-méthamphétamine

ANSM: National Agency for medicines and health products safety

CAPS: Clinician administered PTSD scale

CCA: cortex cingulaire antérieur

CPF : Cortex préfrontal

CPFDL : cortex préfrontal dorso-latéral

CPFDLD : cortex préfrontal dorso-latéral droit

CPP: National research ethics committee

CPT: Cognitive processing therapy

DLPFC: Dorsolateral prefrontal cortex

e-CRF: Electronic case report form

HAM-A: Hamilton anxiety rating scale

HAM-D: Hamilton depression rating scale

HPA: (Axe) hypothalamus-pituitaire-adrénal

HR: Heart rate

HRV: Heart rate variability

HTA: hypertension artérielle

Hz : Hertz

INSERM : Institut National français de la santé

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

MINI : Mini-International Neuropsychiatric Interview

PCL-5: PTSD checklist for DSM-5

PTSD: Post traumatique Stress Disorder

rMT: Resting motor threshold

RR: Respiratory rate

rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation

SC: Skin conductance

SSRI: Selective-serotonin reuptake inhibitors

TCC: thérapie cognitive et comportementale

tDCS : transcranial direct current stimulation

TPST: Trouble de stress post-traumatique

NGO: non-governmental organization

INTRODUCTION

Le traumatisme psychique semble avoir été décrit pour la première fois par Hérodote en 450 av. J.-C. : « *Un fait curieux s'y produisit. Un Athénien, Epizelos, fils de Couphagoras, perdit soudain la vue sans avoir reçu le moindre coup, ni de près, ni de loin. Dès lors, il fut aveugle pour le restant de sa vie. Voici, m'a-t-on dit, comme il expliquait son malheur. Il avait cru voir devant lui un homme de haute taille, en armes, dont la barbe recouvrait tout le bouclier ; l'apparition avait passé sans le toucher, mais avait tué son camarade à côté de lui. Voilà, m'a-t-on dit, l'histoire que racontait Epizelos*. ».

Le syndrome ou trouble de stress post-traumatique (TSPT) a d'abord été appelé névrose traumatique, ou encore état de stress post-traumatique. C'est l'American Psychiatric Association (APA) qui nommera en 1980 ce syndrome sous le nom de « trouble de stress post-traumatique » dans le DSM-III, en raison des séquelles traumatiques durables observées chez les vétérans de la guerre du Vietnam.

Les théories ainsi que les prises en charge thérapeutiques du TSPT ont considérablement évolué depuis la première apparition du terme de « trouble de stress post-traumatique » dans la littérature scientifique. Les progrès confondus de différentes disciplines (imagerie, pharmacologie, psychiatrie, psychologie) ont permis l'apparition ou l'optimisation des prises en charge de ce trouble. Les Thérapies Cognitives et Comportementales (TCC) centrées sur le traumatisme ont aujourd'hui démontré leur efficacité dans le cadre de plusieurs études (Bradley et al., 2005) jusqu'à devenir la thérapie de première intention dans le cadre du traitement du TSPT. Toutefois, ces thérapies peuvent être un échec pour des patients face à la douleur de l'exposition, au risque de non-réponse ou de réponse partielle, et au risque de récurrence ou rechute, ce qui concerne près de 50 % des patients (Bradley et al., 2005). Si l'efficacité des TCC chez une population jeune a aussi été observée (James et al., 2013), les mêmes auteurs ont conclu qu'aucune preuve n'avait été apportée de la continuité des résultats positifs sur l'amélioration

de la symptomatologie anxieuse des enfants dans les quatre études prenant en compte ce critère d'évaluation. Les conséquences du psychotrauma, et a fortiori des traumas répétés sur le développement infantile, présentent un enjeu majeur dans la construction psychique de l'adulte en devenir. L'importance de trouver des stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du trouble de stress post-traumatique est fondamentale ; en effet, les thérapies existantes restent limitées du fait de l'immaturité cérébrale de l'enfant, contraignant ainsi le professionnel en santé mentale à une restriction de l'utilisation de certaines substances pharmacologiques, et limitant certaines approches psychothérapeutiques (Revet, Raynaud, Lapeyre-Mestre, Olliac, & Bui, 2020). Les approches thérapeutiques du psychotrauma chez l'enfant reposent aujourd'hui sur la thérapie d'exposition narrative, l'exposition prolongée et l'EMDR (El-Hage, 2018). L'auteur précise toutefois les limites de ces modalités thérapeutiques, liées au manque de professionnels dûment formés à ces approches thérapeutiques.

Ainsi, face aux limites présentes dans le cadre du traitement du TSPT, de nouvelles options thérapeutiques émergent dont l'objectif vise la potentialisation de l'effet des traitements éprouvés ainsi que le dépassement des limites actuelles, à savoir les thérapies de potentialisation.

Le TSPT entraînant des symptômes dont la nature, la variété et l'intensité peuvent être très invalidants dans la vie quotidienne des individus, il semble essentiel d'identifier des approches thérapeutiques permettant leur disparition la plus complète possible, avec le moindre risque de rechute possible. Ce trouble ayant des conséquences encore plus délétères chez les enfants, dont il altère le développement cognitif et affectif normal, il semble par ailleurs fondamental de déterminer des approches qui ne soient pas contre-indiquées chez l'enfant (*e.g.* utilisation de certains traitements médicamenteux).

Suivant cet objectif, dans une première partie, nous commencerons par étudier les aspects cliniques du TSPT pour comprendre la symptomatologie traumatique, ainsi que les possibles

comorbidités rencontrées dans ce trouble. Nous verrons également quelques données d'épidémiologie de ce trouble dans la population générale.

Dans une seconde partie, nous étudierons les aspects émotionnels et cognitifs dans le TSPT en développant notamment quelques théories de la maladie ; nous nous appuierons pour ce faire sur les modèles de Mowrer (1960), Brewin et al. (2003), ainsi que sur la théorie de Ehlers et Clark (2002).

Dans une troisième partie, nous présenterons les aspects neurobiologiques du TPST. Nous présenterons également les théories neurobiologiques de deux thérapies de potentialisation qui seront abordées dans le cadre de nos recherches, à savoir la thérapie de reconsolidation, et la thérapie par exposition avec rTMS (stimulation magnétique transcranienne répétée).

Dans une quatrième partie, nous verrons les différentes prises en charge existantes dans le cadre du trouble de stress post-traumatique. Nous nous focaliserons sur les traitements de la thérapie de reconsolidation, et sur la thérapie d'exposition avec rTMS.

Dans une cinquième partie, nous synthétiserons les apports de ces connaissances, leurs limites et comment y pallier, en présentant la problématique et les objectifs du présent travail.

Nous présenterons dans une sixième partie les articles publiés dans le cadre des recherches menées sur les thérapies de potentialisation. Nous discuterons enfin les apports et les limites de ce travail de thèse.

PARTIE 1 : APPROCHES CLINIQUES DU TPST

CRITÈRES CLINIQUES

Le trouble de stress post-traumatique doit répondre à différents critères diagnostiques de symptômes selon le DSM-5 (APA, 2013, voir Annexe I) ; le premier critère (A) correspond au « stresseur ». Il est caractérisé par une exposition à une menace de l'intégrité physique/psychique d'un individu. Ce critère précise qu'il peut s'agir d'une menace visant l'individu de manière directe ou indirecte. Le second critère (B) repose sur les symptômes de reviviscence ; il s'agit pour l'individu traumatisé d'être ramené à son souvenir traumatique par le biais de pensées intrusives envahissantes, de cauchemars, de flashbacks qui touchent l'individu souffrant de psychotrauma. Le troisième critère (C) décrit les comportements d'évitement que l'individu peut mettre en place afin d'éviter des pensées, situations, qui pourraient lui évoquer la situation traumatique rencontrée. Le quatrième critère (D) concerne les altérations des cognitions et de l'humeur. Il fait référence notamment aux difficultés mnésiques concernant l'événement traumatique, aux distorsions cognitives fréquemment rencontrées dans le TSPT. Les troubles concernant l'humeur peuvent se manifester sous forme de difficulté à ressentir du plaisir tel que vécu avant l'événement traumatique. Le cinquième critère (E) concerne l'hyperactivation neurovégétative ; par exemple, il peut s'agir de sursauts exagérés. Le DSM-5 nous précise que le sujet doit ressentir la symptomatologie décrite depuis plus d'un mois (critère F), et que celle-ci doit entraîner une « altération du fonctionnement social ou professionnel » (critère G), et ne pas être la conséquence d'une consommation de substance pouvant altérer le fonctionnement de l'individu (critère H). Enfin, il ne faut pas que ce trouble soit mieux expliqué par une autre pathologie.

Lors de l'exposition à une situation de danger réel ou perçu, les individus font l'expérience de réactions de stress aigu ; on peut alors observer différents types de comportements permettant

de s'adapter à la situation rencontrée. Toutefois, les individus peuvent faire l'expérience de réactions plus ou moins adaptatives, comme mentionnées dans la publication collective de l'APA éditée par Schnurr et Green (2004). On peut retrouver ces réactions dans la littérature au nombre de quatre :

1. La sidération corticale, où le sujet est comme « figé », car stupéfait par l'expérience vécue.
2. La fuite panique, dans laquelle l'individu s'enfuit sans réellement savoir où, de manière désorganisée, sans prise en compte du contexte ou de l'environnement.
3. Les mouvements automatiques, laissant penser que la personne réagit de façon tout à fait adaptée, alors qu'en réalité ses gestes sont « saccadés » ou « automatisés ».
4. L'agitation désordonnée, qui ne laisse pas de place à la réflexion ni à une prise de décision, la personne peut donc tout à fait se retrouver hors de contrôle avec des comportements, des cris et des mouvements sans efficacité pour sortir de la situation dangereuse. La symptomatologie traumatique comme décrite ci-dessus nous permet de constater une véritable atteinte fonctionnelle de l'individu souffrant de TPST, que nous allons détailler ci-dessous.

RETENTISSEMENT FONCTIONNEL DE LA SYMPTOMATOLOGIE

Le caractère intrusif de la symptomatologie traumatique que nous venons de décrire (reviviscences, flashbacks, intrusions, cauchemars) rend le TSPT particulièrement difficile à supporter pour le sujet touché par ce trouble. Parmi ses retentissements fonctionnels, nous pouvons noter la fatigue diurne, qui peut aussi être une conséquence de ce trouble en raison de cauchemars et d'un sommeil d'assez pauvre qualité (Pacella, Hruska, & Delahanty, 2013).

Du point de vue cognitif, on observe un « conflit » au niveau de la mémoire. Le patient se sent « enfermé » dans son souvenir et en même temps, met en place des stratégies d'évitement afin de minimiser l'intrusion du souvenir, renforçant l'anxiété ; nous y reviendrons plus loin.

D'un point de vue émotionnel, les individus atteints par ce trouble peuvent ressentir des difficultés de régulation émotionnelle, provoquées notamment par les images traumatiques qui s'imposent à eux, à travers des cauchemars et souvenirs intrusifs.

Si l'évolution naturelle de la maladie tend à une rémission spontanée dans 50% des cas, à 24 mois post évènement traumatique chez les hommes et à 60 mois chez les femmes (Breslau et al. 1998), ces auteurs indiquent également que plus le psychotrauma perdure, moins il a de chances de connaitre une résolution spontanée sans intervention thérapeutique. Le TSPT peut alors évoluer de façon chronique en l'absence de prise en charge, a fortiori en cas d'exposition à plusieurs traumatismes (Bouchez, Clavie, & Esmieu, 2014).

TYPOLOGIE DU TRAUMA

Le psychotrauma peut être divisé en deux catégories (Terr, 1991) : le trauma de type I, qui regroupe les situations traumatiques uniques, limitées dans le temps et présentant un début et une fin, et le trauma de type II, quand il s'agit de situations répétées ou durables dans le temps. Suite à cette première proposition, une troisième catégorie a été élaborée (Heide & Solomon, 1999). Le trauma de type III regroupe les conséquences des traumas multiples, durables dans l'enfance, tels que l'inceste et la violence intrafamiliale. Aujourd'hui, nous parlons préférentiellement de traumas « simples », faisant référence au trauma de type I, et de traumas « complexes », faisant référence aux traumas de type II et III (Hermann, 1992).

Épidémiologie et prévalence du TSPT

Le TSPT a une prévalence de l'ordre de 8% en population générale, et peut atteindre jusqu'à 30 % dans certaines professions telles que les militaires (Levasseur-Moreau, 2018). Plusieurs études nous ont permis de comprendre l'ampleur du trouble de stress post-traumatique. À l'échelle européenne, nous pouvons citer l'European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD, 2003) réalisé sur un échantillon en Allemagne, Belgique, Espagne, France, Italie, et Pays-Bas. Cette étude indique une prévalence de 3,9% d'ESPT au cours de la vie dans la population française, ce qui place la France dans les pays comptabilisant le plus d'ESPT comparativement aux autres pays européens inclus dans l'étude (1,9 %). Selon cette étude, les situations les plus traumatogènes sont l'agression par un partenaire (25 %), la maladie grave d'un descendant (23,5 %) ou une situation de viol (21,5 %), en comparaison aux autres pays étudiés.

En France, l'enquête Santé Mentale en Population Générale (SMPG, 2003), menée en métropole sur plus de 36 000 personnes, indique une prévalence plus faible (0,7 % d'ESPT). Toutefois, selon Vaiva et al. (2008), cette enquête indique que 5.3 % des participants rapportaient des troubles psychotraumatiques retentissant sur leur fonctionnement quotidien. Ainsi, ils répondaient à une définition plus large du traumatisme psychique. Chez l'enfant, l'épidémiologie du TSPT indique une prévalence estimée entre 20 % et 50 % après exposition à une situation traumatogène (Hornor, 2013).

Comorbidités du TSPT et conséquences sur la qualité de vie

Les comorbidités du TSPT sont fréquentes, avec l'épisode dépressif dans 39,1 % des cas, la dépression chronique (17,5 %), le trouble anxieux généralisé (61,5 %), le trouble panique (18,6 %), la phobie sociale (15,9 %), l'addiction alcoolique (13,5 %) ou à d'autres

toxiques (11,4 %), et les conduites suicidaires (30,9 %). Les comorbidités somatiques concernent les douleurs diffuses, les troubles dermatologiques, digestifs, cardiovasculaires, hormonaux, gynécologiques, l'hypertension artérielle (HTA) et les migraines (Yehuda, Hoge, McFarlane, Vermetten, Lanius, Nievergelt, et al., 2015). Chez l'enfant, le taux de comorbidités est estimé à 75 % (Hornor, 2013).

En résumé, le TSPT est un trouble aux lourdes conséquences quotidiennes pour les personnes qui en souffrent. Pouvant durer plusieurs années, et perdurer en l'absence de prise en charge adaptée et efficace, les individus qui en sont atteints vivent dans l'hypervigilance et la peur.

Nous avons pu détailler dans cette partie les différents aspects cliniques du TPST ; nous avons également pu évaluer l'épidémiologie de ce trouble grâce aux études ESEMeD et SMPG publiées en 2003, ainsi que les principales comorbidités associées. Après avoir défini les implications de la mémoire autobiographique dans le TSPT, nous étudierons trois théories cognitivo-comportementales explicatives du TSPT : selon la théorie de Mowrer (1960), puis le modèle de Brewin et al. (2003), et enfin selon le modèle d'Ehlers & Clark (2002).

PARTIE 2 : Approches cognitives & émotionnelles du TSPT

MÉMOIRE AUTOBIOGRAPHIQUE

La mémoire autobiographique est le registre mnésique le plus touché dans le TSPT (Dégeilh et al., 2013). Selon cet auteur, elle se compose de deux « sous-systèmes », la mémoire sémantique et la mémoire épisodique.

La mémoire sémantique nous permet d'apporter du sens sur le monde ainsi que sur nous-mêmes. Elle repose notamment sur les connaissances « emmagasinées », issues de l'expérience, et de l'environnement. Ce registre de mémoire permet la cohérence de l'individu dans son identité, en assurant un sentiment de « continuité ». En résumé, il s'agit de l'ensemble des connaissances générales qui permettent la représentation de soi et du monde. C'est la mémoire du « Je sais ».

La mémoire épisodique encode et stocke les événements personnellement vécus dans leur contexte spatio-temporel d'acquisition. Elle permet de prendre conscience de sa propre identité dans un temps subjectif, et permet à l'individu la reviviscence consciente de l'événement vécu et de son contexte d'encodage. C'est la mémoire du « Je me souviens ».

L'interaction de ces deux composantes de la mémoire autobiographique permet le maintien de la cohérence du sentiment d'identité et de la représentation de soi au fil du temps, de telle façon que les souvenirs restent en accord avec les aspirations, buts, désirs, et croyances actuels de l'individu.

Dans le TSPT, la mise en mémoire épisodique du souvenir serait favorisée par la charge affective forte via des connexions entre l'amygdale et l'hippocampe, et sous l'influence du système neuroendocrinien (Brewin & Holmes, 2003).

L’intensité de la situation traumatogène ne permet pas aux structures mnésiques d’encoder correctement les stimuli traités par notre système nerveux à ce moment-là. En effet, diverses expériences ont mis en lumière les difficultés pouvant être rencontrées lors d’encodage de nouvelles informations suite à un TSPT (Brewin & Holmes, 2003 ; Ehlers & Clark, 2015). Une altération de la mémoire autobiographique peut également conduire à des phénomènes d’amnésie ou, à l’inverse, d’hypermnésie. L’individu peut ainsi se sentir envahi par ses souvenirs, bien que ceux-ci puissent être difficiles d’accès pour certaines parties. Ainsi, il peut être en difficulté pour se souvenir de détails de la situation de manière volontaire (Tapia et al., 2007). Cela pourrait s’expliquer par la modification neurobiologique des structures impliquées dans les processus mnésiques à la suite d’un TSPT. En effet, les patients atteints de TSPT ont montré une plus grande activité dans l'insula et moins d'activité dans le cortex préfrontal dorsolatéral que le groupe témoin (Hayes et al., 2012, Aupperle et al., 2012).

Dans le cadre d’un TSPT, on observe des dysfonctionnements mnésiques, que ce soit dans la récupération, mais aussi dans l’apprentissage de nouveaux éléments (Dayan et al., 2016) ; on peut observer notamment une altération de la mémoire autobiographique (Guillery-Girard et al., 2013). Le sujet se trouve dans une « distorsion du temps » perçue du fait de l'omniprésence des souvenirs liés à la situation traumatique dans son quotidien. De ce fait, les stimuli externes et internes rappelant la situation traumatique conduisent à des allostases, c’est-à-dire que l'adaptation face à des défis potentiellement stressants implique l'activation de mécanismes neuronaux, neuroendocriniens et neuroendocriniens-immunitaires (Fisher & Reason, 1988) et des surcharges allostatiques (McEwen, 2004) similaires voire plus sévères à celles observées en cas de stress chronique. De plus, certaines études ont rapporté chez des patients atteints de TSPT une diminution des oscillations dans les cortex temporal et pariéto-occipital (Kolassa et al., 2008 ; Georgopoulos et al., 2010). Ce modèle de communication altérée entre

les régions du cerveau peut refléter une coordination temporelle anormale du traitement cognitif et sensoriel sous-jacent à la composante de ré-expérience du TSPT.

L'identification des processus cognitifs en jeu dans le TSPT explique l'efficacité des thérapies cognitives et comportementales, dans le cadre de son traitement (Akbarian et al., 2015). Elles reposent sur des théories conceptuelles de la maladie que nous allons aborder ci-après : respectivement la théorie de Mowrer (1960) ou théorie bifactorielle, la théorie de la double représentation de Brewin et al. (1996), et la théorie de Ehlers & Clark (2002).

THÉORIE DE MOWRER (1960)

Selon Mowrer (1960), le comportement est un processus acquis, qui mobilise des mécanismes comportementaux, cognitifs et émotionnels, et qui repose sur les théories du conditionnement classique et opérant.

Le conditionnement classique, introduit par Pavlov (1903), repose sur l'idée que nous pouvons transformer un stimulus neutre (qui ne provoque pas de réaction particulière) en stimulus conditionné (qui provoque une réaction réflexe) en fonction de notre expérience. Dans le cadre du trauma, l'individu fait l'apprentissage de réponses de peur face à des stimuli qui lui rappellent le trauma, suite à l'expérience traumatique.

Le conditionnement opérant, quant à lui, repose sur l'idée de renforcement. Selon cette approche, l'évitement d'une situation anxiogène permet de soulager le stress instantanément, mais renforce à long terme l'idée d'un danger face à une situation évaluée comme potentiellement dangereuse. Cette théorie nous permet d'expliquer le renforcement et l'apprentissage des comportements de fuite. Nous pouvons schématiser le modèle de Mowrer ou modèle bifactoriel, en l'appliquant à une situation d'inondation, comme dans la Figure 1.

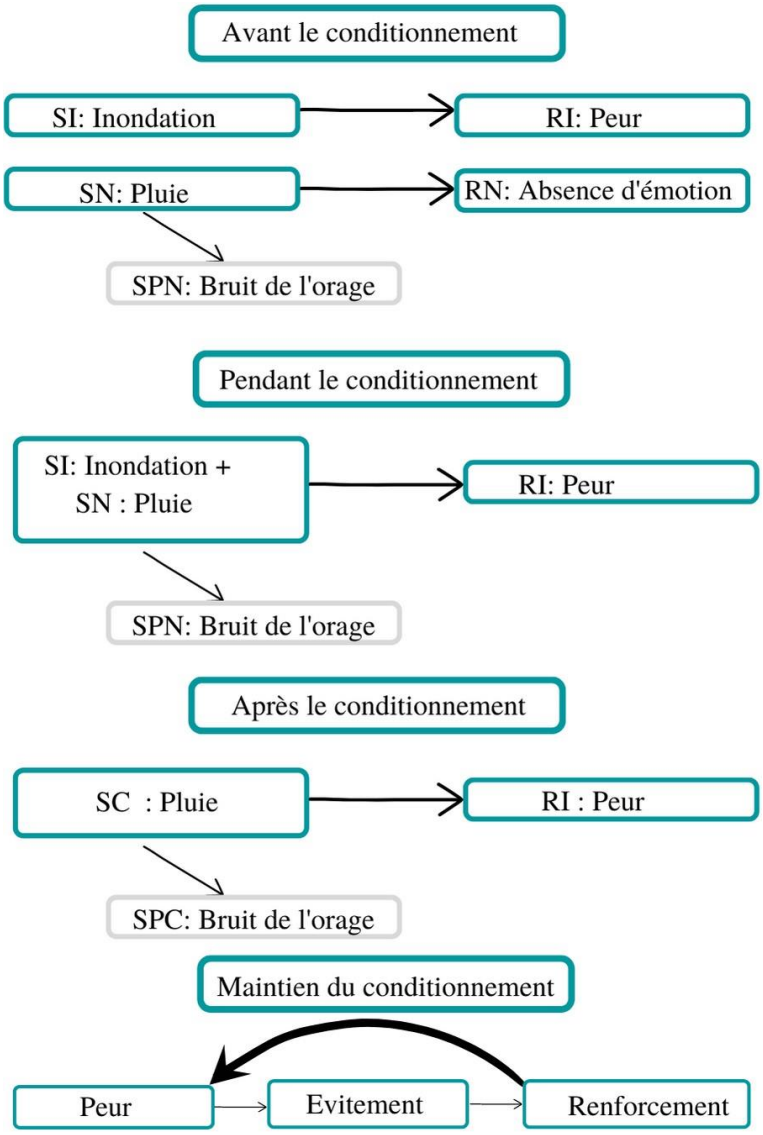


Figure 1 : Illustration du modèle de Mowrer (1960). Reproduit & adapté à partir de Puechlong (2020).

Dans cette illustration, Puechlong nous propose de prendre comme exemple l'orage. Même en l'absence de conditionnement, une inondation provoque spontanément une émotion de peur chez un individu lambda. D'un autre côté, sans conditionnement spécifique, la pluie ne génère pas d'émotion particulière. Lors de la phase de conditionnement, où une inondation est observée lors d'un orage avec pluie intense, le phénomène de pluie est alors associé à l'émotion

de peur. Une fois ce conditionnement installé, la pluie (alors associée à l'inondation) provoquera une émotion de peur chez l'individu. L'évitement de la situation (p. ex: isolement lors d'une météo qui annonce de la pluie, évitement de se remémorer une situation de pluie), provoque le renforcement du conditionnement pluie - peur. Ainsi, selon Mowrer (1960), le psychotrauma repose sur la perception d'un danger, qui va provoquer des réactions comportementales (fuite, sidération), émotionnelles (peur, anxiété) et cognitives (croyances d'un danger persistant après la situation traumatique). Face à ces stimuli conditionnés créés lors de la situation traumatique, l'évitement des stimuli perçus comme dangereux va créer un soulagement au moment de la fuite, mais renforce l'idée du danger lié au stimulus (Tulving, 2002). Ce modèle est intéressant du point de vue de la mise en place et du maintien du conditionnement.

Une autre théorie, celle de la double représentation, est également intéressante pour expliquer les conséquences d'un traumatisme sur le fonctionnement psychique.

THÉORIE DE BREWIN ET AL. (1996)

Brewin et al. (1996) ont développé la théorie de la double représentation. Celle-ci repose sur l'existence d'un double encodage dans la mémoire autobiographique, contrôlé par deux systèmes : le « Verbally Accessible Memory » (VAM, mémoire verbalement accessible) et le « Situationally Accessible Memory » (SAM, mémoire accessible par la situation).

Le VAM est un système de représentation stocké en mémoire déclarative. Il constitue une sorte de base d'informations verbales du traumatisme. C'est un système de « représentation conceptuelle de propositions dont le contenu peut être retranscrit en langage naturel sans perte de sens » (Molenda, 2009). Sa capacité d'encodage est faible, du fait qu'il soit coûteux en ressources attentionnelles. Il permet l'évaluation de la situation par le sujet pendant l'événement traumatique lui-même. Ce système intervient également dans l'analyse de la situation a posteriori de l'événement traumatique. Le système VAM constitue la base des informations verbales du traumatisme (Godard-Wittmer, 2013). Les informations qui ne peuvent pas être

traitées du fait d'une attention insuffisante dans une situation donnée pour être traitée par le VAM vont être encodées dans la Mémoire Accessible aux Situations, le système SAM.

Le SAM est un système de représentation stocké en mémoire épisodique. Il ne sollicite pas de capacités attentionnelles, et se base sur les informations sensorielles sous forme d'images et de perceptions. Il repose sur un fonctionnement associatif. Afin de stocker l'information dans ce système de mémoire, deux modalités sont requises, la similarité, ainsi que la proximité temporelle. Ainsi, les informations stockées dans le SAM peuvent ressurgir quand l'individu rencontre des stimuli associés au traumatisme vécu, sous forme d'images visuelles détaillées, de réponses affectives et de flashbacks chargés d'émotions, liés aux « points chauds » de l'événement traumatique (Godard-Wittmer, 2013).

Ces deux systèmes travailleraient en parallèle et en interconnexion. Lors de la survenue d'un événement, un traitement simultané se met en place, et permet la mémorisation en mémoire sémantique. La récupération en mémoire du souvenir traité est alors le plus souvent intentionnelle.

Dans la cadre du TSPT, Brewin et Holmes (2003) estiment que ces deux systèmes SAM et VAM sont impactés. Dans le VAM, l'évaluation de la situation est altérée (notamment par les croyances négatives). Dans le SAM, c'est la représentation perceptive qui est altérée (Halligan, Clark, & Ehlers, 2002). Ces deux éléments altérés ne permettent pas un bon encodage en mémoire autobiographique, du fait d'une quantité moindre d'informations enregistrées (Eysenck & Keane, 1990). Ce défaut d'encodage en mémoire autobiographique serait la résultante d'un manque de communication entre le SAM et le VAM (Brewin et al., 1996 ; Brewin &

Holmes, 2003 ; Hellawell & Brewin, 2002). Ces deux systèmes de mémoire peuvent être représentés selon la Figure 2.

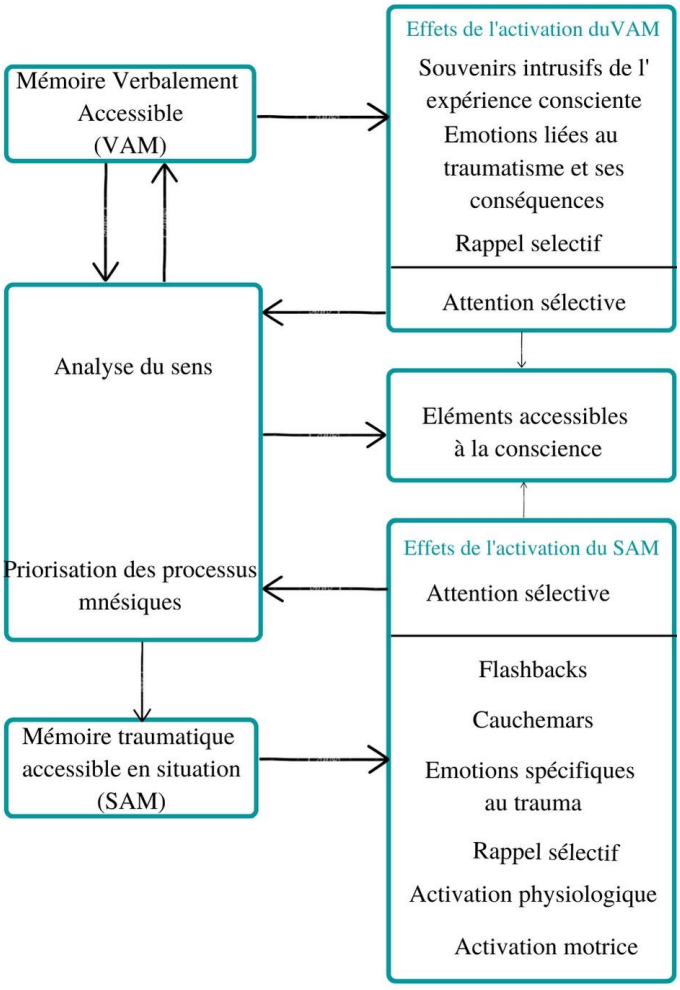


Figure 2 : Diagramme schématique de la théorie de la double représentation du trouble de stress post-traumatique. Reproduit à partir de Dalgleish (2004).

Selon ce modèle, lors du traitement du souvenir traumatique, le VAM va s'activer, ce qui aura pour conséquences l'apparition des pensées intrusives, et des émotions associées. Il sera également responsable du rappel sélectif des souvenirs traumatiques. L'attention sélective est traitée par les deux systèmes VAM et SAM ; elle permet au sujet de donner du sens à l'expérience vécue. Elle permettra également de prioriser les informations à traiter. Ces deux éléments (attention sélective et priorisation du traitement de l'information)

activent le SAM qui à son tour va activer la symptomatologie traumatique (p. ex: flashbacks, cauchemars, suractivation des manifestations neurovégétatives…). La symptomatologie traumatique liée au SAM aura également un impact sur le sens et la priorisation des process cognitifs et le sens que le sujet donnera à l'expérience. Cette double activation du SAM et du VAM aura pour conséquence le ré-encodage de l'expérience altérée par la symptomatologie traumatique. La mémoire autobiographique sera alors impactée par l'altération des processus de traitements de l'information.

Une autre théorie intéressante propose une modélisation des traitements cognitifs différentes et complémentaire de celle de la double représentation : la théorie d'Ehlers & Clark (2002).

THÉORIE D'EHLERS & CLARK (2002)

Selon Ehlers & Clark (2002), le trouble de stress post-traumatique reposerait sur la survenue des souvenirs à composante émotionnelle. Les auteurs ont développé un modèle reposant sur deux systèmes de traitement de l'information :

Le système dirigé par les données (« data-driven ») consisterait en un système de traitement de l'information sensorielle et perceptive. Il s'agit d'un traitement de l'information archaïque, qui apparaît plus sensible aux intrusions et qui ne permet pas le traitement contextuel et sémantique des événements vécus.

Le système dirigé par les concepts (« conceptually-driven ») propose un traitement contextuel de l'information. Il permet de donner du sens à un événement, et repose sur un système de traitement plus élaboré. Cette modalité donne de la cohérence aux informations relatives à une situation donnée.

Dans un contexte classique, ces deux systèmes doivent fonctionner ensemble et en interconnexion, permettant ainsi un bon encodage des situations rencontrées.

Au cours d'un événement traumatique, le système dirigé par les données prendra davantage en charge le traitement de l'information que le système dirigé par les concepts. Ainsi, l'aspect sensoriel de l'événement traumatique sera davantage traité par le système cognitif que les aspects contextuels de l'événement.

Le traitement privilégié du système dirigé par les données aura pour conséquence une intégration plus laborieuse des représentations dans la mémoire autobiographique, qui nécessite un bon traitement de l'information, à la fois par le système dirigé par les données et par le système dirigé par les concepts. Nous pouvons représenter le fonctionnement de ces deux systèmes de traitement de l'information selon la Figure 3 (*cf. infra*).

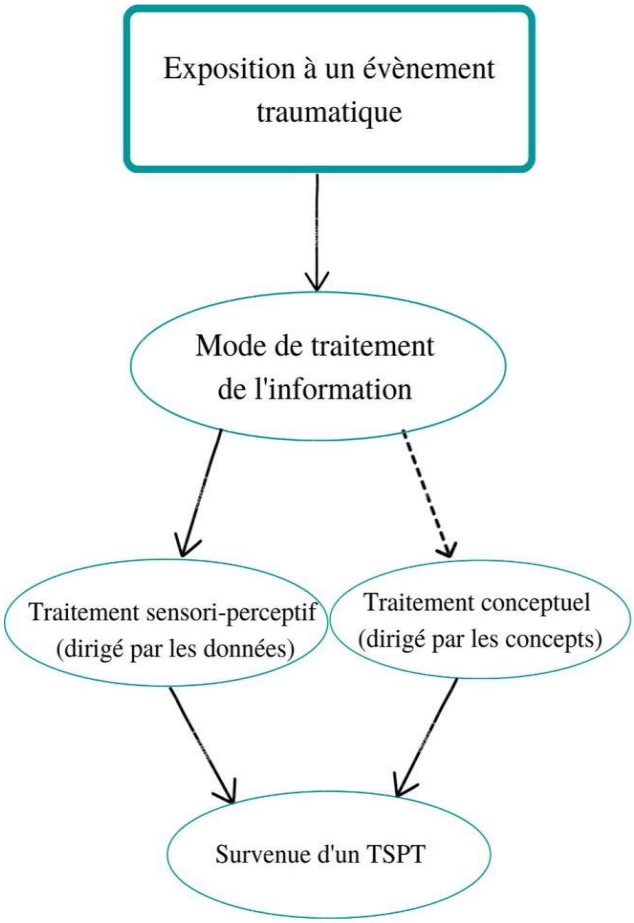


Figure 3 : Dimensions fonctionnelles du modèle cognitif de l'état de stress post-traumatique. Reproduit à partir de Wittmer-Godard (2013).

Dans ce modèle, nous pouvons observer que lors d'un évènement traumatique, le traitement de l'information ne sera pas équitablement réparti entre le traitement conceptuel et le traitement sensori-perceptif. Cette asymétrie de traitement serait à l'origine de la survenue du TSPT.

D'un point de vue clinique, un déséquilibre entre ces deux systèmes de traitement aura un impact sur la symptomatologie traumatique, et notamment sur les symptômes intrusifs du TSPT (flashback, reviviscences…) (Kindt, Van den Hout, Arntz, & Drost, 2008). Selon ces auteurs, ces intrusions seront réactivées par un nombre important de stimuli, qui ne seront pas nécessairement liés à l'événement traumatique, mais plutôt liés à des aspects temporels du TSPT. En effet, cette théorie propose une approche dans laquelle le temps est une modalité perceptive biaisée. L'individu ressent l'événement traumatique passé comme présent. Les comportements, notamment d'évitement, seraient alors liés à cette temporalité qui ne cesse pas avec la fin de la situation traumatique.

La sensation de menace persistante serait plus susceptible d'induire des croyances négatives sur le patient lui-même et sur son environnement. La mémoire présenterait paradoxalement, selon ce modèle, des hypermnésies liées aux événements sensoriels et des éléments d'amnésie concernant certaines parties de l'événement traumatique, qui conserve alors un caractère émotionnel, sensoriel et perceptif fort.

La mémoire associative joue également un rôle prépondérant selon ce modèle. L'association entre deux stimuli concomitants lors d'un événement traumatique présente des conséquences importantes d'un point de vue clinique. Les manifestations paroxystiques anxieuses peuvent apparaître dans un panel de stimuli plus large que celui directement lié à l'évéement traumatique.

Par exemple, lors d'un accident de la route, le souvenir de l'obscurité au moment de l'accident peut à lui seul déclencher un symptôme intrusif tel qu'un flashback lors d'une

situation ultérieure dans laquelle le patient se retrouve dans une situation d'obscurité. Il existe donc un maintien de la situation traumatique d'un point de vue perceptif.

Chez l'enfant, la mémoire autobiographique se mettrait en place vers l'âge de 7 ans (Hayne & Jacke, 2011). La composante épisodique de la mémoire autobiographique semble se mettre en place plus tardivement que la composante sémantique, et serait très liée aux variabilités interindividuelles (Piolino et al., 2007 ; Picard et al., 2012 ; Willoughby et al., 2012). Mishkin (1997) a alors proposé un modèle de développement hiérarchique de la mémoire autobiographique. Ces évolutions asynchrones nous invitent à nous interroger sur la vulnérabilité de l'enfant face au TSPT, notamment du point de vue théorique de la double représentation et du modèle d'Ehlers & Clark (2002). Du point de vue de la théorie de la double représentation, le SAM et le VAM seraient par définition peu opérants de manière simultanée du fait de l'immaturité cérébrale chez les enfants.

Nous avons présenté différents modèles cognitifs proposés comme explicatifs du TPST. Ces modèles ont pour point commun une explication cognitive de l'apparition de la symptomatologie clinique : une surcharge cognitive liée à un état de stress intense, et/ou une association de stimuli à l'occasion d'une situation de stress intense, provoquent un apprentissage dysfonctionnel chez l'individu, qui rappellera l'événement traumatisant de manière involontaire, automatique, et avec une intensité émotionnelle telle que l'événement semble relever du présent et non du passé. Ces modèles semblent privilégier une prise en charge psychothérapeutique par retraitement cognitif du souvenir traumatique, y compris chez l'enfant, dont le système mnésique n'a pas encore totalement achevé de se développer lors de l'événement traumatique.

Ces périodes d'encodage dysfonctionnelles sont sous-tendues par les structures anatomiques qui permettent à l'individu de traiter l'information traumatogène. Nous allons à présent étudier leurs fonctionnements propres ainsi que leurs interactions dans la partie suivante.

PARTIE 3 : APPROCHES NEUROBIOLOGIQUES DU TSPT

FONCTIONNEMENT NEUROBIOLOGIQUE DU TSPT

La compréhension des dysfonctionnements neuroanatomiques responsables du TSPT a considérablement évolué, notamment avec le développement des techniques d'imagerie fonctionnelle, apportant des éléments fondamentaux de connaissance dans la compréhension du fonctionnement du circuit de la peur. Dès la perception d'un danger, le thalamus va évaluer sa potentialité, et envoyer l'information à l'hippocampe, qui va la projeter dans la région entorhinale, avant qu'elle soit véhiculée via les fibres perforantes à l'amygdale. Lors de la réaction d'alarme, le locus coeruleus (LC) situé dans le tronc cérébral, impliqué dans le maintien de la vigilance (et très sensible aux stimuli internes ou externes à l'organisme) va projeter vers de multiples régions du système nerveux central (SNC), notamment le système limbique, l'hypothalamus et le cortex cérébral. Les fibres descendant du LC activent des fibres sympathiques, entraînant une augmentation d'adrénaline dans la circulation sanguine et la libération de la noradrénaline au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques. Le système sympathique peut être aussi activé par les axones provenant du noyau paraventriculaire et de l'amygdale.

Des études dans le TSPT, telles que celles de Fitzgerald et al. (2018), ont permis de cibler différentes régions cérébrales dysfonctionnelles, à savoir l'insula, l'hippocampe, le cortex cingulaire antérieur, et le cortex préfrontal (notamment dorsolatéral et médial). Ce dernier est impliqué dans la modulation de la réponse à la peur, grâce à un effet inhibiteur de l'activité des amygdales. On retrouve ainsi dans le TSPT des dysfonctionnements tels qu'une hyperactivation amygdalienne, une altération de la capacité corticale à inhiber l'activité amygdalienne, une réponse exagérée durable de l'amygdale et de l'insula aux déclencheurs émotionnels négatifs, et une déficience de la régulation émotionnelle (évaluation, résolution et gestion des

états émotionnels négatifs) sous contrôle du cortex cingulaire antérieur (CCA) et du cortex préfrontal (CPF) (Fitzgerald et al., 2018). Nous pouvons schématiser les différentes régions impliquées dans le TSPT selon la Figure 4.

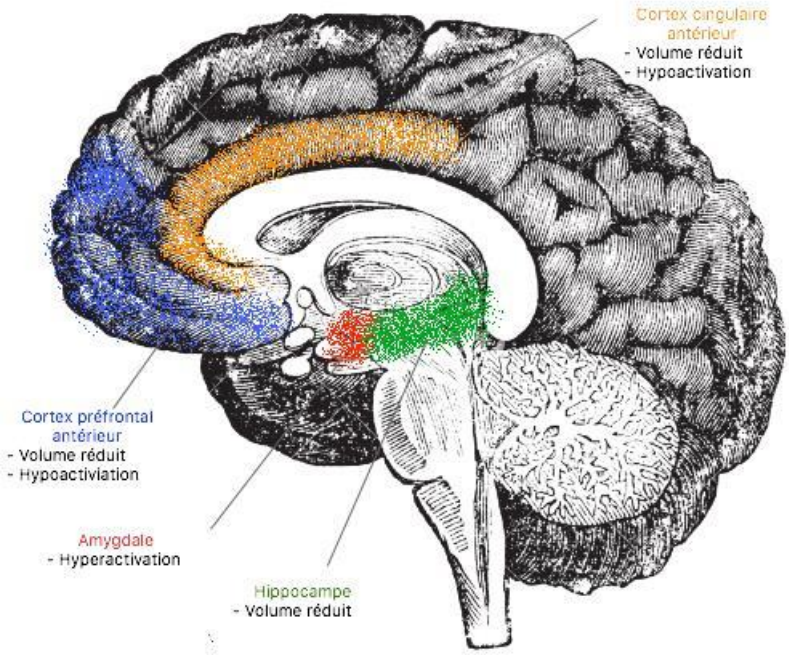


Figure 4 : Altérations cérébrales fonctionnelles et anatomiques liées à l'état de stress post-traumatique (ESPT) chez l'adulte. Reproduit à partir de Dégeilh et al. (2013).

Dans la cadre des sujets atteints de TSPT, on observe une diminution du volume du cortex cingulaire antérieur et du cortex préfrontal antérieur, avec une hypoactivation de ces structures. On notera également une réduction de volume hippocampique. À l'inverse, on notera une hyperactivation amygdalienne.

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est impliqué dans le TSPT. En effet, le noyau paraventriculaire (NPV) reçoit l'information provenant des noyaux amygdaliens, de l'hippocampe, du cortex préfrontal et du LC. Le NPV à son tour est relié à l'hypophyse, aux centres du tronc cérébral et à la moelle épinière, qui commandent le système nerveux végétatif.

Ainsi, le NPV est une région essentielle pour l'intégration des réponses neuroendocriniennes et végétatives au stress. Les neurones parvocellulaires du NPV produisent la « corticotropin-releasing hormone » (CRH) et la vasopressine, les deux hormones principales qui stimulent la sécrétion de « l'adenocorticotropic hormone » (ACTH). La stimulation de ces neurones au cours du stress entraîne la libération de CRH dans la circulation sanguine à partir de l'hypothalamus. La vasopressine exerce un effet potentialisateur sur le CRH pour la libération de l'ACTH. Celle-ci agit à son tour sur les cellules de la corticosurrénale qui libèrent le cortisol, dont l'élévation freine le système par rétrocontrôle négatif à plusieurs niveaux (hypophyse, hypothalamus, hippocampe).

Sur le plan physiologique, le stress va produire plusieurs réactions. Du point de vue cardiovasculaire, on notera une augmentation de la fréquence cardiaque et respiratoire, ainsi qu'une augmentation de la tension artérielle et une vasodilatation dans les tissus musculaires. Afin de mobiliser l'énergie nécessaire, notre organisme va libérer des glucocorticoïdes. Ces hormones peuvent entraîner une atrophie des structures hippocampiques, structures bilatérales localisées dans les lobes temporaux, fortement sollicitées pour les processus mnésiques (Bremner, 2006). Par ailleurs, notre organisme va augmenter le captage de glucose par les muscles et accroître la force musculaire. Nous observerons également une augmentation de la néoglucogenèse (foie), d'acides aminés (muscles) et d'acides gras libres (tissus adipeux), ainsi qu'une baisse de la synthèse des acides gras.[1]

L'avancée des connaissances neurobiologiques et neuroanatomiques permet une meilleure compréhension des bases physiopathologiques du trouble, ouvrant la voie à de nouvelles approches thérapeutiques. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS, 2020), la prise en charge

[1] https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/217/Chapitre_12.html#titre_n2_5

recommandée comprend un soutien psychosocial et une psychothérapie structurée. Le traitement de choix est la Thérapie cognitivo-comportementale (TCC) centrée sur le traumatisme, ou la désensibilisation avec mouvements oculaires (EMDR : eye movement desensitization and reprocessing). Une autre alternative psychothérapeutique est l'hypnose (traitement des douleurs, de l'anxiété, ou des cauchemars).

En l'absence d'amélioration ou en cas d'amélioration limitée, il est recommandé une réévaluation du diagnostic, un changement de thérapie, ou une intensification de la thérapie, associée à un traitement médicamenteux de type antidépresseur sérotoninergique notamment. La principale limite demeure le taux de rechute post-traitement de 50 % à un an (Bradley et al., 2005). Malgré leur utilité dans la prise en charge du TSPT, les essais cliniques ont montré que moins de 50 % des patients s'améliorent avec les thérapies d'exposition, et seulement 15 % atteignent une rémission complète (après 10-12 séances) (HAS). Pour améliorer l'efficacité des thérapies d'exposition, de nouvelles stratégies de potentialisation sont à l'étude, complétant ces interventions avec des agents pharmacologiques ou de neurostimulation transcrânienne, notamment avec la stimulation transcrânienne magnétique (rTMS) (Osuch et al., 2009 ; Isserles et al., 2013). Afin d'approfondir les différents types de prise en charge, nous allons étudier les différentes approches thérapeutiques proposées dans le traitement du TSPT.

PARTIE 4 : PRISES EN CHARGE DU TSPT

La prise en charge des TSPT propose différentes modalités thérapeutiques. La Haute Autorité de la Santé (HAS, 2021) recommande en première intention un traitement par psychothérapie. Dans un second temps, des approches pharmacologiques peuvent être envisagées. De nombreuses études sur les thérapies de potentialisation ont pu émerger ces dernières années. Dans le cadre de ce travail, nous effectuerons une classification de ces approches thérapeutiques en deux catégories, les thérapies de potentialisation avec supports de neurostimulation non invasive, et les thérapies de potentialisation avec supports pharmacologiques, que nous allons détailler ci-après.

I. NEUROSTIMULATION NON INVASIVE

Le traitement pharmacologique a longtemps été un traitement de choix dans les affections psychiatriques. Cependant, le traitement pharmacologique standard n'a été que partiellement réussi, montrant une variation individuelle considérable de son efficacité. Par conséquent, diverses études ont été menées pour explorer des traitements de neurostimulation non invasive (Kan et al., 2020). Cette dernière consiste en une stimulation corticale dans le but de moduler l'activité synaptique et ainsi de provoquer un changement, que ce soit au niveau psychique ou comportemental (Vansteene, 2018). La neurostimulation se fait au travers de différentes techniques fréquemment utilisées en neurologie ou en psychiatrie, comme la stimulation magnétique transcrânienne à répétition (rTMS) et la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS). L'utilisation de ces techniques de neurostimulation progresse comme options alternatives à la pharmacothérapie pour le traitement d'un certain nombre de troubles psychiatriques, comme la dépression, les hallucinations auditives ou les troubles anxieux (Kan et al., 2020 ;

Vansteene, 2018). Nous présenterons dans un premier temps l'apport de la rTMS dans le traitement du TSPT, puis nous étudierons la tDCS avant de faire une synthèse de ces deux approches.

STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE RÉPÉTÉE (RTMS)

La rTMS consiste à appliquer des impulsions magnétiques focalisées, non invasives et quasi indolores sur le cortex à travers le crâne, au moyen d'une bobine électromagnétique placée au contact du cuir chevelu, et connectée à un stimulateur magnétique qui décharge des pulsations électriques alternatives brèves au sein de cette bobine. Un champ magnétique pulsé de l'ordre de 1,5 à 2 Tesla, proportionnel au courant déchargé initialement, est alors généré par le courant circulant dans cette bobine. Il est dirigé perpendiculairement en direction du cortex cérébral et passe au travers des os et des tissus mous sans en être affecté. À son tour, ce champ magnétique induit un courant électrique dans les tissus stimulés, d'intensité suffisante pour dépolariser les neurones corticaux sous-jacents, avec pour conséquence la propagation d'un potentiel d'action grâce à un mécanisme transsynaptique, engendrant ainsi des effets localisés et à distance aux niveaux corticaux et sous-corticaux. Le patient ressent comme un léger tapotement à l'endroit de la stimulation. Tandis qu'une impulsion magnétique simple n'a pas d'effet durable, des impulsions répétées plusieurs centaines ou plusieurs milliers de fois peuvent conduire à un changement de l'activité des neurones au-delà de la période de stimulation. On parle alors de neuromodulation (Vansteene, 2018).

Le traitement repose sur la capacité des neurones et des synapses à se modifier et à créer de nouvelles connexions (neuroplasticité ou plasticité neuronale). Après une séance de stimulation, les effets durent typiquement de quelques minutes à quelques heures.

Mais les effets de la rTMS sont cumulatifs. En appliquant un grand nombre d'impulsions, plusieurs fois par semaine voire plusieurs fois par jour, on obtient un effet plus important et plus durable, allant de quelques jours à plusieurs mois (Vansteene, 2018).

Les neurones étant connectés en un réseau complexe, la stimulation magnétique relaie cette impulsion à d'autres régions du cerveau et de la moelle épinière. C'est ainsi qu'une stimulation du cortex moteur pourra faire bouger les muscles de la main, du pied ou de la face, ou qu'une stimulation du cortex frontal (superficiel) pourra avoir des effets sur des structures profondes du cerveau.

Ce principe d'effet à distance contribue à expliquer également le grand nombre d'applications potentielles de la rTMS. La plupart des fonctions cérébrales (contrôle des mouvements du corps, régulation de l'humeur, tâches de mémorisation, perception de la douleur) ont en effet un relais au niveau du cortex, une zone facilement accessible à la stimulation magnétique. Les différents apports de l'imagerie cérébrale ont permis de constater que l'activité de ces zones était augmentée ou diminuée lors des stimulations dans le traitement de différentes pathologies (Lefaucheur et al., 2020). La rTMS peut ainsi rétablir une activité équilibrée dans les zones dysfonctionnelles, et contribuer au processus d'amélioration de l'état de santé de l'individu.

Depuis 1993, un nombre croissant de travaux s'intéresse aux potentialités thérapeutiques de la rTMS en neuropsychiatrie. Bien que les données sur l'utilisation de la rTMS dans le TSPT nécessitent toutefois d'être répliquées afin de définir la place de cette technique dans les stratégies thérapeutiques de cette pathologie, les données issues de la littérature nous apportent des éléments intéressants quant à l'utilisation de la rTMS dans le traitement du TSPT. En 1998, McCann et al., ont mené une étude de cas suggérant l'utilité potentielle de la rTMS à basse fréquence dans la normalisation de l'activité métabolique frontale droite et paralimbique associée au TSPT. Cette étude précise les apports de la neuroimagerie fonctionnelle, qui incriminait préférentiellement l'hémisphère droit dans la remémoration du souvenir traumatique; Elle suggère alors une nouvelle cible thérapeutique dans le traitement du psychotrauma: les structures limbiques, paralimbiques et frontales droites.

Les études suivantes ont permis de mettre en lumière différents paramètres testés. Afin de présenter les différents apports de ces études, nous proposons leur classification en fonction des fréquences utilisées.

Etudes de l'utilisation de la rTMS à basse fréquence dans le traitement du TSPT

Une étude de Leong et al. (2020) suggère une efficacité de la rTMS basse fréquence dans dans le traitement du TSPT. Dans leur expérience menée sur 33 personnes atteintes de TSPT. Les auteurs ont stimulé le CPFDLD à répétition à une basse fréquence de 1 Hz pour un groupe. Pour un second groupe, la fréquence était de 10 Hz. Les modifications ont été mesurées grâce à la « Clinician Administered PTSD Scale-IV » (CAPS-IV). Pour le premier groupe ayant reçu une fréquence de 1 Hz, des changements positifs ont été constatés, tandis que pour le second groupe, aucune amélioration n'a été notée si ce n'est sur l'humeur dépressive.

Par ailleurs, Watts et al. (2012) ont évalué l'efficacité d'une stimulation à 1 Hz du CPFDLD. Ils ont obtenu une relative efficacité, mais sans maintien du bénéfice thérapeutique à 2 mois.

En définitive, nous pouvons observer des résultats contradictoires quant à l'utilisation de la basse fréquence dans le traitement du TSPT.

Etudes de l'utilisation de la rTMS à haute fréquence dans le traitement du TSPT

Cohen et al. (2004) ont démontré l'efficacité d'une stimulation par rTMS à haute fréquence (10 Hz) durant 10 jours, en comparaison à une stimulation à 1 Hz, et versus placebo. La stimulation a été réalisée au niveau du CPFDLD, avec une amélioration des symptômes anxieux du TSPT. Cette étude a permis d'apporter une meilleure précision quant à la fréquence (basse vs haute) de la rTMS requise dans le traitement du TSPT. Elle a également permis de mettre en avant l'implication du CPFDLD dans la symptomatologie anxieuse, et

l'apport de la rTMS dans le traitement de celle-ci. L'étude de Cohen et al., montre une absence de significativité des résultats de la neuromodulation basse fréquence, comparativement au groupe placebo.

L'équipe de Boggio et al. (2010) a comparé l'efficacité d'une stimulation par rTMS à 20 Hz au niveau du CPFDLD droit versus le CPFDL gauche (CPFDLG). Ils ont montré la supériorité de la stimulation du CPFDLD droit à 20 Hz, sans effet cognitif négatif, avec une amélioration des symptômes anxieux du PTSD et le maintien de l'efficacité thérapeutique à 3 mois. Cette étude apporte la confirmation des données préliminaires de McCann et al. (1998) concernant une implication plus importante de l'hémisphère droit, et particulièrement du CPFDLD. Une diminution de la symptomatologie anxieuse a également été constatée avec une fréquence plus élevée que dans l'étude de Cohen et al., (2004) (20 Hz vs 10 Hz). Ces études semblaient aller dans le sens d'une meilleure efficacité d'une stimulation à haute fréquence vs une stimulation à basse fréquence. Pourtant, en 2014, Karsen et al., ont réalisé une méta-analyse portant sur trois études répondant aux critères définis par les auteurs. Toutes ces études suggèrent l'efficacité de la rTMS dans le traitement du TSPT. De plus, la stimulation semble plus efficace du côté droit du cortex que du côté gauche. En revanche, dans cette méta-analyse, il n'y a pas d'avantage clair à stimuler avec une haute fréquence par rapport à une basse fréquence. Le traitement est généralement bien toléré. Cette étude suggère la nécessité de développer d'autres études afin de préciser les paramètres du traitement, ainsi que l'évolution et les effets secondaires de cette approche thérapeutique. Cette suggestion est réitérée dans la méta-analyse de Clark et al. (2015) qui confirme l'efficacité de le rTMS dans le traitement du TSPT, et notamment en ciblant le cortex préfrontal dorsolatéral droit et le cortex préfrontal médial.

Finalement, ces différentes études ont permis de soutenir l'interêt de la rTMS dans le traitement du TPST. Si les premières études ont pu être réalisées en fonction des apports de la neuroimagerie fonctionnelle, les études ultérieures ont permis de tester différents les paramètres de la rTMS. De manière générale, nous pouvons observer de meilleurs résultats sur l'hémisphère droit, et notamment au niveau du CPFDLD. Les études nuancent cependant les résultats dans les différentes conditions de stimulations, avec des résultats contradictoires en fonction des études. Les auteurs suggèrent néanmoins de poursuivre les recherches, notamment afin d'optimiser les paramètres en termes de fréquences, de cibles et de nombre de séances requises.

La neuromodulation a également été étudiée sous l'influence d'autres types de stimulation, comme notamment la tDCS, que nous allons aborder ci-après.

STIMULATION TRANSCRÂNIENNE PAR COURANT CONTINU (TDCS)

La stimulation transcrânienne par courant continu (tDCS) correspond à une technique d'exploration et surtout d'électrostimulation corticale non invasive et tout à fait indolore. Cette technique permet d'agir sur le cortex afin de moduler l'activité synaptique de manière transitoire (Vansteene, 2018). Elle va induire, via la stimulation du cortex et grâce à l'impulsion d'un courant de faible intensité (application via deux électrodes : une anode et une cathode posées sur le cuir chevelu), une modification de l'activité neuronale et, à terme, des changements comportementaux. La stimulation à l'anode induit une augmentation de l'excitabilité corticale, tandis que la stimulation à la cathode diminue l'excitabilité corticale ; cette neuromodulation dure 30 à 120 minutes (Tortilla et al., 2015). Les études montrent que cette technique peut aider à la prise en charge de différentes pathologies, telles que la dépression, la douleur chronique, la démence, la migraine ou encore le TPST (Bruoni et al., 2012).

Ainsi, c'est une technique de choix lorsqu'il s'agit de prendre en charge certaines pathologies sans passer par des traitements médicamenteux, aux effets indésirables potentiellement nombreux. Il est donc possible de stimuler l'aire cérébrale qui sous-tend la fonction que l'on souhaite moduler (Thibaut et al., 2013) en potentialisation à long terme (LTP) et la dépression à long terme (LTD), qui surviennent via des mécanismes dépendant de récepteurs NMDA (Liebetanz et al., 2002).

Lors de la prise d'un médicament, on va souvent observer des conséquences sur d'autres fonctions organiques que celles visées, telles que des troubles hépatiques ou encore des atteintes rénales. Avec la tDCS, comme avec la rTMS, on vient agir directement sur la zone cérébrale qui nous intéresse, en évitant les effets pharmacologiques collatéraux. De plus, beaucoup d'individus présentent une pharmacorésistance : 25 à 30 % pour les personnes atteintes de schizophrénie, et 30 % chez les individus souffrants de troubles de l'humeur.
La tDCS est donc à juste titre l'objet de beaucoup d'investigations, afin de pouvoir venir en aide aux individus souffrants et non éligibles aux traitements médicamenteux.

La tDCS a pu déjà faire l'objet d'élargissements de son champ d'utilisation, comme pour le traitement de troubles psychiatriques tels que la dépression unipolaire ou bipolaire, la schizophrénie, le trouble obsessionnel compulsif, les addictions avec ou sans substance, mais aussi dans les troubles du langage ou neurodéveloppementaux comme l'autisme infantile (Tortella et al., 2015 ; Kuo et al., 2014).

Les données de la littérature suggèrent que la stimulation par tDCS du CPFDLG pourrait moduler la reconsolidation de la mémoire traumatique au décours d'une expérience de peur (Marin et al., 2014 ; Asthana et al., 2013). Pourtant, cette technique reste encore peu étudiée comme méthode de potentialisation thérapeutique de la réactivation traumatique dans le TSPT, et aucun essai n'a à ce jour été publié sur cette stratégie.

Deux essais cliniques sont en cours sur le sujet (clinicaltrials.gov). L'un, mené par Benjamin Hampstead de l'Université du Michigan, propose d'étudier sur 4 semaines l'évolution clinique de 105 vétérans de guerre souffrant de TSPT traités par tCDS, mais aussi d'observer en IRM fonctionnelle les modifications des réseaux neuronaux au décours. L'autre, mené par Michal Roll et son équipe à Tel-Aviv, propose de tester l'hypothèse de l'augmentation d'efficacité de la thérapie d'exposition « centrée sur le trauma » par la tDCS chez 50 sujets souffrant de TSPT, en double aveugle (tDCS active versus tDCS Sham) randomisé sur un seul site de recrutement et sur une période de 4 semaines.

Ainsi, l'intérêt de la tDCS dans le traitement de différentes affections psychiatriques a pu être établi. Si les études précurseurs indiquent des résultats intéressants, ils nécessitent la publication des études en cours, et la réplication des premières études.

Si la neuromodulation présente des études d'intérêt, des approches pharmacologiques ont été largement étudiées dans le cadre du traitement du TSPT, que nous allons aborder dans la partie suivante.

II. TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

ALPHA-BLOQUANTS

Parmi les traitements pharmacologiques, on retrouve les alpha-bloquants. Ce sont des antagonistes aux récepteurs alpha-1 adrénergiques, c'est-à-dire qu'ils viennent inhiber la recapture de neurotransmetteurs tels que la noradrénaline, l'adrénaline et la dopamine (Simon & Rousseau, 2017). Ce sont des médicaments qui réduisent la pression artérielle et contribuent à l'amélioration de la circulation sanguine. Les alpha-bloquants ont plusieurs utilisations possibles. Traditionnellement, on les prescrit lorsqu'il s'agit de traiter l'hypertrophie bénigne de

la prostate (BHP) ou/et l'hypertension artérielle (HTA). On ne conseille pas généralement l'utilisation d'alpha-bloquants en monothérapie, mais plus en utilisation conjointe avec d'autres thérapies dans ces indications (Francesco, 2017).

Concernant la prise en charge dans le cadre d'un TSPT, un des antihypertenseurs les plus utilisés dans la littérature est la Prazosine. Mais de plus en plus, la recherche permet de prendre d'autres alternatives telles que la Terazosine, ou encore la Tamsulosine. On se rend compte de leur efficacité lorsqu'il s'agit notamment de traiter les cauchemars associés au TSPT. Dans le cadre de ce travail, on se concentrera sur l'effet de la Prazosine sur les symptômes du TSPT.

Dans une étude réalisée sur 276 personnes atteintes de TSPT, dont 19 % de civils et 81 % de traumatisés de guerre, la Prazosine a significativement diminué les cauchemars consécutifs au traumatisme, mais également l'hypervigilance et les comportements d'évitement chez les patients (Simon & Rousseau, 2017). Également, dans une étude randomisée sur 67 soldats, avec un protocole composé d'un groupe Prazosine vs placebo, et ce durant quinze semaines, non seulement le score CAPS s'améliore, mais en plus on note une efficacité du médicament sur les cauchemars et l'hypervigilance, permettant ainsi aux participants de gagner en qualité de sommeil et une diminution des réactions neurovégétatives (Murrough et al., 2016). Plusieurs études ont donc apporté des éléments en faveur d'un intérêt de cette molécule dans le traitement du TSPT. Bien que l'efficacité de l'antagoniste au récepteur alpha-1 adrénergique semble intéressante, il n'est pas toujours toléré par tous. En dehors des contre-indications, le médicament peut provoquer des effets secondaires tels qu'une humeur dépressive, des évanouissements ou encore des troubles digestifs (Raskind, 2013). Il est donc primordial d'avoir une alternative à proposer pour les individus souffrant de TSPT, mais ne supportant pas le traitement. D'autres molécules, notamment psychiques ont également pu être étudiées dans le cadre des thérapies d'intérêt dans le TSPT.

METHYLENEDIOXYMETHAMPHETAMINE (MMDA)

L'utilisation des psychédéliques dans le cadre de la prise en charge de troubles psychiatriques n'est pas nouvelle. En effet, dès les années 60, on utilisait du LSD pour soigner certaines affections (Nutt, 2019 ; Sessa, Higbed, et Nutt, 2019). Cependant, de nombreux effets secondaires ont été observés, tels que l'augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, et l'augmentation de la température corporelle (Vizli et al., 2017 ; Harris et al., 2002). La MDMA est une drogue psychoactive principalement utilisée à des fins récréatives, dans le cadre de psychothérapies, mais aussi dans certaines pratiques spirituelles. Aujourd'hui, les protocoles sont plus spécifiques quant à l'utilisation de psychédéliques dans le cadre de la psychiatrie, et cette « pharmacologie disruptive » permet la découverte de nouveaux traitements aux mécanismes méconnus. Parmi ces traitements, on retrouve les psychédéliques dits « classiques » comme la psilocybine, le LSD ou encore la 3,4 méthylène-dioxy-méthamphétamine, également nommée « MDMA » (Reiff & McDonald, 2020).

La prise de MDMA associée à une psychothérapie semble pouvoir être efficace contre les réponses orientées par la peur ainsi que l'accès aux souvenirs sans l'émotion traumatique. Certaines études ont évalué l'utilité de la MDMA dans le cadre du traitement du TSPT. En réduisant l'activité amygdalienne (Metzner & Adamson, 2001), la MDMA permet la baisse de l'hypervigilance, mais également de l'anxiété par la diminution de la réponse de la peur.

Dans certaines études aux protocoles sécurisés, on observe un effet positif de la MDMA sur une grande population d'adultes souffrants de TSPT (Mithoefer et al., 2019). Dans les années 90, en Suisse, la MDMA a été utilisée de manière légale, comme traitement conjoint à la psychothérapie (Oehen et al., 2013) réalisée en aveugle et randomisée, comme plus-value à une psychothérapie chez des sujets souffrants de TSPT. Bien que les résultats à la CAPS n'ont

pas significativement diminué, les auteurs ont observé une amélioration cliniquement et statistiquement significative autodéclarée (PDS). En revanche, les scores CAPS ont continué de s'améliorer au suivi d'un an.

Suivant ce type de protocole, une étude menée par Jerome et al. (2020) a montré que les symptômes liés à un TSPT étaient considérablement réduits à la CAPS-IV entre un et plusieurs mois suivant cette psychothérapie accompagnée de la prise de MDMA surveillée. De plus, l'amélioration de l'état général des patients a perduré au moins une année après le traitement. Les sujets ayant participé à l'étude ont vu leur score s'améliorer en comparant une passation au début de l'essai et une autre à la fin.

Une étude de Mitchell, Bogenschutz, Lilienstein, et al. (2021), essai de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé versus placebo et multicentrique a évalué l'efficacité et la tolérance de la psychothérapie associée à un traitement par MDMA chez des personnes souffrant de TSPT sévère. Le critère principal évalué reposait sur l'évolution de l'intensité globale des scores CAPS-5 après 18 semaines de traitement (analyse par un modèle mixte de mesures répétées). Les scores à la CAPS-5 ont montré des différences statistiquement significatives entre le groupe thérapie avec MDMA et le groupe placebo), avec une baisse de 11,95 % aux scores à la CAPS-5. L'analyse dans la population per-protocol (ayant terminé l'étude) a montré une baisse de 24,4 points dans le Groupe thérapie associée à la MDMA contre une réduction de 13,9 points dans le groupe placebo avec thérapie.

La MDMA a également été efficace chez les participants présentant des comorbidités qui sont souvent associées à une résistance au traitement : une réduction moyenne significative du CAPS-5 a été observée chez les patients ayant un sous-type dissociatif du TSPT de -30,8 ± 9,0 points dans le bras MDMA versus -12,8 ± 12,8 points dans le bras placebo. Si la sympto-

matologie de type dissociative présente des résultats encourageants, d'autres molécules présentent également des améliorations spécifiques d'un ou de plusieurs symptômes traumatiques. C'est le cas des anticonvulsivants, que nous allons aborder ci-après.

ANTICONVULSIVANTS

Certaines comorbidités du TPST rendent les patients qui en sont atteints non éligibles à certains traitements tels que les antidépresseurs. Ainsi, ces patients ne peuvent bénéficier des effets des antidépresseurs sur l'humeur, notamment, ou sur les troubles du sommeil (Hamner et al., 2001).

Les anticonvulsivants sont des médicaments administrés pour inhiber la propagation de décharges nerveuses et donc éviter les crises convulsives (Shiner et al., 2017). Très utilisés dans des pathologies telles que l'épilepsie, ils ont aussi montré des effets assez prometteurs dans la prise en charge des individus souffrant de troubles de l'humeur (Mula, Pini, et Cassano, 2007). Cela a incité les chercheurs à se questionner sur leur utilisation dans le cadre de troubles psychiatriques, dans l'espoir de réduire les syndromes anxieux ou encore le TPST (Mula et al., 2007). Plusieurs études ont démontré l'effet positif de ce type de médicaments sur les symptômes du TPST affectant des personnes qui ne répondaient pas aux traitements traditionnels (Berlin, 2007; Hamner, Brodrick, et Labbate, 2001 ; Mula et al., 2007 ; Nutt, 2019). De manière assez globale, les anticonvulsivants sont prescrits lorsque les comorbidités au TSPT sont assez nombreuses (Shiner et al., 2017).

Parmi les anticonvulsivants, on retrouve la carbamazépine, qui est un médicament utilisé pour traiter les symptômes du TSPT. Plusieurs essais cliniques ont été réalisés à l'aide de ce médicament dans le but d'améliorer le quotidien des personnes souffrant de TSPT. Sur une étude réalisée sur 28 patients atteints de TSPT et de troubles associés, tels que la dépression et

l'anxiété, 22 sont devenus asymptomatiques et les 6 autres ont vu leur état nettement s'améliorer (Looff et al., 1995). Ces études présentent un intérêt majeur quant à la prise en charge du TSPT, en proposant une alternative thérapeutique aux traitements qui existent déjà.

Un autre traitement assez utilisé dans la littérature est le topiramate, un anticonvulsivant administré dans le cadre du TSPT. Dans une étude menée grâce à la collaboration de vétérans de guerre d'Iran, souffrant de TSPT chronique, le topiramate en monothérapie s'est avéré très utile pour la réduction des symptômes du TSPT. Cela dit, on note peu d'effet sur l'évitement (Berlant, 2006). Ce traitement apparaît donc comme une possibilité et une source d'investigation.

Un troisième anticonvulsivant, le gabapentine, présente des résultats prometteurs dans le traitement du TSPT notamment pour son effet sur la qualité du sommeil chez des patients traumatisés psychiques. Lors d'une étude de Hamner et al. (2011), le gabapentine a montré une amélioration modérée ou supérieure de la durée du sommeil, et la plupart ont noté une diminution de la fréquence des cauchemars pour 77% des patients pour une posologie de 300 à 3600 mg/jour. Les anticonvulsivants tels que le gabapentine semblent donc présenter une alternative d'intérêt dans l'indication des troubles du sommeil relatif et permettent de soulager les individus souffrant de TSPT en leur offrant une meilleure qualité de sommeil. Une autre molécule présente des effets intéressants dans le cadre des troubles du sommeil liés au TPST: les antihistaminiques.

ANTIHISTAMINIQUES

Les antihistaminiques sont des médicaments traditionnellement prescrits pour réduire les symptômes dans le cadre des traitements allergiques. Dans le cadre du TSPT, ils sont parfois utilisés pour leurs effets anxiolytiques. En effet, certains antihistaminiques pourraient avoir un effet positif sur les cauchemars intrusifs récurrents. Ainsi, des chercheurs ont mis en lumière

l'intérêt d'un traitement par cyproheptadine (un antihistaminique H1) chez des patients souffrants de rêves intrusifs chroniques et persistants dans le cadre d'un TSPT (Brophy, 1991). Ces auteurs soulignent l'action de la cyproheptadine sur ces cauchemars persistants et associent son efficacité à son action sur les systèmes sérotoninergiques et cholinergiques. L'hydroxyzine est l'antihistaminique le plus étudié pour les troubles anxieux et également dans le TSPT. Tout comme le cyproheptadine, c'est un médicament qui permet de se substituer aux benzodiazépines, une catégorie de médicaments aux effets secondaires nombreux (Garakani et al., 2021). De plus, dans le cadre de TSPT chez les enfants et les femmes enceintes, les antihistaminiques sont plus tolérés et présentent des risques moindres (Garakani et al., 2021).

La revue Cochrane du 8 décembre 2010, rassemblant 39 études, rapporte que l'hydroxyzine a fonctionné de manière semblable à une benzodiazépine dans le cadre du traitement du trouble d'anxiété généralisée. L'efficacité des antihistaminiques serait similaire à l'utilisation de benzodiazépines associées à une psychothérapie dans le traitement du TSPT (Bisson et al., 2019). D'autres molécules plus couramment utilisées en psychiatrie ont également été utilisées dans le cadre du traitement du TSPT. On peut prendre pour exemple les antidépresseurs, et notamment les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS).

Antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

La cible principale des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine est la sérotonine liée au récepteur 5-HT2A. Ces substances psychotropes se placent alors comme des agents antagonistes de la recapture de la sérotonine (Nutt, 2019), ce qui a été démontré comme efficace, notamment dans le traitement de certaines affections tel que le TSPT chez des vétérans (Reiff & McDonald, 2020).

L'utilisation des ISRS a largement été étudiée dans le cadre du TSPT (Van Etten & Taylor, 1998). Les différentes études montrent l'efficacité de ces molécules sur la symptomatologie traumatique, mais également sur les comorbidités associées, telles que l'anxiété, les

conduites à risques et les addictions, par modulation des voies sérotoninergiques. La paroxétine est la molécule qui présente le meilleur niveau de preuve à ce jour (Davidson et al., 2003 ; Kucukalic et al., 2003). Elle est la seule molécule avec une autorisation de mise sur le marché pour cette indication. L'efficacité du traitement par ISRS doit être évaluée après 12 semaines, selon les recommandations de l'HAS (2021). En cas d'effet bénéfique du traitement, il est recommandé de poursuivre son utilisation sur une période d'un an avant un arrêt progressif. Si l'antidépresseur est largement utilisé dans le traitement du TSPT, d'autres molécules, comme les bêtabloquants, ont présenté un intérêt majeur dans le cadre des thérapies de potentialisation.

BÊTA-BLOQUANTS

Un bêta-bloquant est un médicament utilisé principalement en cardiologie. Il bloque l'action des médiateurs du système adrénergique afin de réduire la charge de travail imposée au cœur. Il est souvent utilisé à des fins de réduction de l'HTA. Il existe des bêta-bloquants cardiosélectifs, et non cardiosélectifs. Cette différence fait appel au récepteur sur lequel ces médicaments agissent. Les cardiosélectifs ne vont agir que sur le récepteur B1-adrénergique, tandis que les non cardiosélectifs agissent sur les récepteurs B1- et B2-adrénergiques. Contrairement aux alpha-bloquants qui agissent sur les récepteurs alpha et permettent d'agir sur le système cardiovasculaire d'un point de vue périphérique, les bêta-bloquants agissent sur les récepteurs bêta et permettent donc d'améliorer les conditions cardiaques d'un point de vue plus central, en agissant directement sur la pression artérielle, mais aussi sur la fréquence cardiaque en tant qu'hypotenseur.

Il existe plusieurs molécules : Acebutolol, Aténolol, Bisoprolol, Metoprolol, Nadolol, Nebivolol, ou encore le Propranolol. Toutes agissent de manière singulière et permettent de traiter de manière ciblée les problèmes cardiaques que les individus peuvent rencontrer au cours de leur vie.

Le Propranolol est un bêta-bloquant qui n'est pas cardiosélectif, et qui traverse la barrière hématoencéphalique. Au-delà de l'effet de réduction des symptômes neurovégétatifs liés au stress, le propranolol a également montré des caractéristiques de « bloqueur de la reconsolidation des souvenirs traumatiques ». Le souvenir perd de sa charge émotionnelle, permettant ainsi aux individus souffrant de TSPT de travailler sur leur traumatisme sans pour autant en ressentir les vives émotions telles qu'elles étaient ressenties au moment de la catastrophe. Cela favorise par conséquent un accompagnement ciblé (Srinivasan, 2019). Cela dit, ce traitement présenterait des limites, notamment lorsqu'il s'agit de l'administrer dans le cadre d'une prévention au TSPT ou encore s'il est administré juste après le rappel du souvenir traumatique (Muravieva & Alberini 2010 ; Nugent et al. 2010 ; Young & Butcher 2020).

Outre le fait que les bêta-bloquants ont été reconnus comme ayant des effets sympatholytiques, le propranolol en particulier, dans ses fonctions de bloqueur de la reconsolidation mnésique, permettrait de réduire la symptomatologie traumatique dans une proportion de 71 % d'efficacité (Brunet et al., 2011). L'avantage secondaire de cette molécule est d'éviter les effets néfastes d'anxiolytiques classiques tels que les benzodiazépines. Parmi les bêtabloquants utilisés dans le traitement du TSPT, le propranolol a su se démarquer notamment dans sa fonction de bloqueur de la reconsolidation mnésique, que nous allons détailler ci-après.

Le Propranolol dans la thérapie de reconsolidation

Le propranolol est un bêta-bloquant qui fut initialement administré pour le traitement des angines de poitrine déjà avant 1970 (Srinivasan, 2019). Ce bêta-bloquant non cardiosélectif vient contrer l'action des catécholamines (adrénaline et noradrénaline) au niveau donc des récepteurs B1 et B2. Bien qu'il ait été conçu et largement utilisé pour des problèmes cardiaques, le propranolol fut également administré pour d'autres affections, telles que la

migraine ou encore l'anxiété. Plus récemment, les chercheurs se sont penchés sur son utilisation dans le cadre de la prise en charge du TSPT. Dans cette sous-partie, il s'agira d'étayer différentes études qui ont utilisé le propranolol afin de venir en aide à des personnes souffrant de TSPT, dans une thérapie de reconsolidation. Nous cherchons à mettre en lumière la manière dont ce bêta-bloquant pourrait aider à la réduction des symptômes chez les patients atteints de TSPT.

Une étude princeps alliant propranolol et thérapie d'exposition au récit traumatique fut menée en 2008 (Brunet, 2008). Lors de cet essai clinique randomisé en double aveugle, les chercheurs ont administré à 19 patients adultes souffrants d'un TSPT du propranolol vs placebo, et les ont ensuite réexposés au récit traumatique (sous propranolol ou sous placebo selon leur groupe d'appartenance). Les résultats montrent que les personnes ayant reçu le placebo ont continué de montrer des réponses physiologiques associées à un TSPT (Brunet, 2008). Les personnes ayant reçu le propranolol ont présenté des réponses physiologiques significativement inférieures par rapport au groupe placebo.

En 2018, dans une étude randomisée qui s'est déroulée sur six semaines, en double aveugle avec 60 adultes diagnostiqués de TSPT, ces mêmes chercheurs ont scindé la population en deux groupes, le premier groupe ayant reçu le propranolol et l'autre ayant reçu un placebo, 90 minutes avant une session de réactivation mnésique, et cela une fois par semaine, pendant les six semaines de traitement (Brunet et al., 2018). Les symptômes de TSPT ont été évalués grâce au score de la CAPS et à la PCL-S. Les résultats à la CAPS montrent une baisse significative de 11,50 points par rapport au groupe contrôle. Les résultats à la PCL-S ont montré une diminution significative de 14,58 points par rapport au groupe contrôle, à la suite de la prise du propranolol associée à une thérapie de reconsolidation. Ces résultats se sont montrés prometteurs quant à la prise en charge du TSPT.

Ainsi, de nombreuses recherches ont été menées quant à la manière la plus complète d'accompagner les individus souffrant de TSPT. Que ce soient des solutions médicamenteuses ou non, les possibilités de prise en charge sont multiples, et la multiplication des protocoles de recherche offre alors de nombreuses pistes discutant les différents types de traitements possibles. D'une part, nous avons pu étayer les techniques de neurostimulation non invasive, qui ont le grand avantage d'agir directement sur les structures cérébrales souhaitées. Ces techniques permettent la modulation de l'activité synaptique et ainsi, grâce à la capacité qu'ont les neurones de se modifier, engendrent des changements durables et un amoindrissement des symptômes anxiodépressifs (Ahmadizadeh, Rezaei, et Fitzgerald 2019 ; Vansteene, 2018). D'autre part, nous avons pu voir les différents traitements pharmacologiques : les alpha-bloquants, les bêta-bloquants, mais aussi les anticonvulsivants et les antihistaminiques, qui permettent de réduire les cauchemars et les symptômes anxiodépressifs. La MDMA, quant à elle, permet l'accès au souvenir traumatique, sans pour autant que la personne l'ayant vécu soit submergée par l'émotion (Jerome et al., 2020), avec une certaine forme « d'auto-compassion ».

Un des traitements pharmacologiques associés à la thérapie d'exposition les plus prometteurs est le propranolol (Srinivasan, 2019). Ce dernier propose de réduire la charge émotionnelle qui accompagne les souvenirs traumatiques dans le cadre du TSPT, apportant des effets satisfaisants soulageant les personnes souffrant de TSPT de leurs douleurs psychiques et somatiques.

PARTIE 5 : PROBLEMATIQUE

Les connaissances théoriques, neuroanatomiques, psychothérapeutiques et pharmacologiques actuelles nous fournissent des indications précieuses pour concevoir la prise en charge la plus optimale du trouble du stress post-traumatique. Cette pathologie, actuellement modélisée comme étant d'origine cognitive, semble se prêter à une intervention permettant un retraitement cognitif du souvenir traumatique, afin de diminuer, de manière presque secondaire, la symptomatologie clinique. Nous avons vu que les thérapies d'obédience cognitive et comportementale étaient indiquées en première intention thérapeutique. Cela étant, les études citées précédemment montrent qu'une thérapie cognitive et comportementale seule est insuffisante pour prévenir la rechute de manière satisfaisante. Il semble donc intéressant de mettre au point des thérapies de potentialisation, qui renforceront les effets bénéfiques des TCC à l'aide d'un support médicamenteux (e.g. le propranolol) ou de neurostimulation (e.g. la rTMS). Chez l'adulte, il nous semble qu'une méthode de potentialisation par neurostimulation peut être la plus efficace, alors que chez l'enfant, l'utilisation d'une médication sans contre-indication développementale semble être une méthode de potentialisation plus adaptée, car moins invasive.

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous cherchons donc à savoir si les thérapies de potentialisation présentent un intérêt thérapeutique supérieur dans le traitement du TSPT, en permettant de s'affranchir des limites des TCC.

OBJECTIFS

L'objectif principal de ce travail de thèse est de montrer les apports des thérapies de potentialisation dans le traitement du TSPT. Nous allons répondre à cet objectif à travers deux essais cliniques.

Le premier va consister à évaluer l'efficacité de la thérapie de reconsolidation chez une population infantile exposée à des traumatismes de guerre. Cette étude est la première à évaluer

l'intérêt de la thérapie de reconsolidation dans le TSPT infanto-juvénile et dans les comorbidités du TSPT, à savoir l'anxiété et la dépression. Elle vise à permettre un traitement à la fois efficace et sûr du TSPT chez l'enfant, en respectant à la fois son développement neurologique, cognitif, et physiologique, et la nécessité de soulager une symptomatologie clinique le plus efficacement possible, afin de protéger ce même développement tout en préservant l'enfant de la souffrance psychique.

L'objectif de la seconde étude est d'évaluer l'efficacité de l'exposition au récit traumatique sous rTMS dans une population adulte souffrant d'un TSPT résistant. Il nous paraît ainsi intéressant de privilégier une modulation de l'activité cérébrale du Cortex pré-frontal dorso latéral droit (CPFDLD) avec une fréquence à 10 Hz et une évaluation des effets thérapeutiques à 1 mois et à 3 mois du début des séances de rTMS avec exposition au script traumatique personnel, en comparaison à un groupe contrôle. Elle permet d'évaluer l'intérêt de cette méthode thérapeutique sur les symptômes du TSPT et sur ses comorbidités d'anxiété et de dépression, notamment chez des personnes qui seraient pharmacorésistantes, ou pour lesquelles une TCC seule n'aurait pas été suffisante pour enclencher une rémission.

HYPOTHESES

Dans la première étude, nous formulons l'hypothèse selon laquelle la thérapie de potentialisation médicamenteuse sera efficace pour diminuer la symptomatologie traumatique des enfants, y compris à moyen terme. De manière plus opérationnelle, nous nous attendons à ce que tous les participants, mineurs, qui reçoivent un traitement à base de propranolol, 90 minutes avant de rappeler un souvenir traumatique, connaissent une diminution significative de leurs scores obtenus à la CPSS-V, à la rCMAS et à la CDI, à 4 et 13 semaines post-traitement.

Dans la seconde étude, nous formulons l'hypothèse selon laquelle la thérapie de potentialisation par neurostimulation à haute fréquence sera plus efficace pour diminuer la symptomatologie traumatique des adultes que la stimulation à basse fréquence, y compris à moyen

terme. Présenté de manière opérationnelle, nous postulons que les participants recevant une stimulation par rTMS à haute fréquence (10 Hz) obtiendront des scores plus bas à la CAPS, la PCL-5, à la HAM-A, de meilleures performances aux tâches de STROOP, Codes, Symboles, et une fréquence cardiaque plus basse que les participants recevant une stimulation par rTMS à basse fréquence (1Hz), à 1 et 3 mois post-traitement.

PARTIE 6 : ETUDES

Les études présentées ci-après visent l'objectif commun d'étudier l'intérêt de deux thérapies de potentialisation dans le traitement du TSPT: respectivement, la thérapie de reconsolidation auprès d'une population jeune, et la rTMS en adjuvant à la thérapie d'exposition au récit traumatique chez une population adulte.

Les deux protocoles suivants s'inscrivent dans la continuité de la littérature portant sur les thérapies de potentialisation. La thérapie de reconsolidation a été éprouvée auprès d'un public adulte comme nous avons pu l'évoquer plus haut. Cette étude précurseur vise présenter des résultats préliminaires de cette approche thérapeutique sur une population jeune. Ces résultats ouvrent la voie à des recherches ultérieures. La réplication de ses résultats permettrait d'envisager une nouvelle voie thérapeutique pour soigner les psychotraumas infantiles dont les options thérapeutiques restent limitées aujourd'hui. La deuxième étude réalisée vise à répliquer un traitement du TPST par exposition au récit traumatique sous rTMS. Cette étude nous permet d'apporter des éléments de connaissances supplémentaires dans le champ des thérapies de potentialisation.

Nous présenterons ces deux études en abordant leur contexte d'application, puis nous introduirons l'étude en question avant de présenter leurs objectifs, la méthode et les résultats obtenus pour chacune d'elles.

Étude 1. Réactivation du psychotrauma sous propranolol chez des enfants réfugiés syriens : preuves préliminaires d'efficacité

Contexte

Pour cette 1ère étude, l'essai s'est déroulé dans un camp de réfugiés en Syrie. L'étude a été mise en place au regard d'un nombre important de patients rapportant des plaintes évocatrices du TSPT dont nous avons les détails. La création de l'Organisation Non Gouvernementale « No Lost Generation » a permis la création d'un centre de soutien psychologique dans le camp de Sejo, à proximité de la frontière turque. Le centre recevait régulièrement jusqu'à 300 enfants pour réaliser des entretiens avec eux, et leur proposer des activités récréatives. Ils venaient également prendre leurs repas quand les moyens familiaux ne leur permettaient pas l'accès aux ressources de première nécessité. Des séances de psychothérapie familiales et individuelles étaient proposées dans le centre avant le début du protocole. L'équipe sur place était composée d'une infirmière formée en psychiatrie, et de 3 psychothérapeutes formées à la thérapie de reconsolidation (méthode « Brunet ») préalablement à la mise en place du protocole. Nous avons pu réunir un comité d'éthique au sein de l'hôpital mère-enfant d'Azaz pour la réalisation de notre étude.

La participation à l'étude a été proposée à des enfants qui étaient âgés de 7 à 14 ans et souffrant de TSPT depuis plus de 6 mois. L'essai a été proposé à 170 enfants et a permis d'inclure 117 enfants souffrant de TSPT modérés à sévères. L'étude a duré près d'une année et n'a pas pu être prolongée pour des raisons de sécurité. Les bombardements n'ont pas cessé lors de notre présence à Sejo, mais ils se rapprochaient du camp. Chaque enfant devait passer une visite préalable chez le médecin généraliste pour la visite de non-contre-indication et pour la prescription du traitement. Les sujets souffrant de maladies neurologiques, respiratoires ou cardiovasculaires n'ont pas été retenus pour cette expérience, puisqu'il s'agit de contre-indications

à l'utilisation du propranolol. La sévérité du TSPT a été évaluée avant l'étude puis à 4 et 13 semaines post-traitement.

Chaque participant était accompagné pour la rédaction d'un script traumatique personnel, par un membre de l'équipe soignante via l'enregistrement ou via la dictée de l'enfant. Le récit devait être narratif, à la première personne du singulier, et reprendre les éléments émotionnels ainsi que les sensations physiques ressenties par ces enfants. Un parent était présent avec l'enfant si celui-ci souhaitait sa présence lors des séances. Durant les séances de thérapie, chaque enfant a reçu du propranolol (1 mg/kg) administré par voie orale 90 minutes avant l'exposition à son propre souvenir traumatique. Cette exposition était réalisée au centre, à raison d'une séance par jour, durant 5 jours consécutifs.

Introduction

Il existe une pénurie de solutions thérapeutiques pour les jeunes patients souffrant de psychotraumatismes. La réactivation d'un traumatisme sous l'influence d'un bêta-bloquant de reconsolidation (thérapie de reconsolidation) est une option de traitement simple et peu coûteuse qui démontre de premiers résultats prometteurs chez des enfants souffrant de trouble de stress post-traumatique (TSPT). Nous nous sommes intéressés aux études démontrant l'efficacité de la réactivation des traumatismes brefs sous l'inhibiteur de reconsolidation propranolol chez des patients adultes atteints de TSPT sous l'impulsion des travaux précurseurs de Brunet et al. (2018). La thérapie de reconsolidation, inspirée de la théorie de la reconsolidation (Nader, Schafe & Le Doux, 2000 ; Przybyslawski & Sara, 1997), postule qu'un souvenir rappelé dans certaines circonstances (Ecker, 2015) redevient labile et doit être reconsolidé pour perdurer. Le propranolol, un bêtabloquant adrénergique capable de traverser la barrière hémato-encéphalique, empêchant la synthèse protéique nécessaire à la reconsolidation de cette mémoire émo-

tionnelle, laisserait ainsi une trace mnésique durablement dégradée (Besnard, Caboche & Laroche, 2012). La thérapie de reconsolidation consiste à écrire puis à lire un récit de traumatisme une fois par semaine sous le propranolol, utilisé comme bloqueur de reconsolidation mnésique, pendant six semaines consécutives (Brunet et al., 2011). À la lumière de cette littérature, nous avons mené un essai clinique ouvert. En raison des contraintes inhérentes à l'environnement décrit dans la partie contextuelle de cette étude, le traitement comprenait une séance d'évaluation, une partie de traitement (cinq séances organisées sur cinq journées consécutives), une évaluation post-traitement d'un mois et un suivi de trois mois. Dans cette étude et afin de répondre à notre objectif de thèse, nous avons fixé comme objectif principal d'évaluer la réduction des symptômes post-traumatiques en réalisant une mesure pré-protocole puis 1 mois et 3 mois après l'étude. Nous avons également ajouté comme objectifs secondaires la diminution de l'anxiété et des symptômes dépressifs chez ces enfants.

Méthode

Nous avons mené un essai ouvert dans un camp de réfugiés en Syrie lors duquel nous avons étudié la sécurité et l'efficacité de cette stratégie thérapeutique chez 117 enfants souffrant de symptômes de TSPT. Les participants ont reçu du propranolol 90 minutes avant de rappeler brièvement un souvenir traumatique personnel unique pendant 5 jours consécutifs. Les symptômes d'anxiété (rCMAS, Reynolds & Richmond, 1979), de dépression (CDI, Kovacs, 1992) et de stress post-traumatique (CPSS-V, Foa, Johnson, Feeny & Treadle, 2001) autorapportés ont été évalués au départ, ainsi qu'à 4 et 13 semaines post traitement.

Résultats

Nous avons observé une diminution cliniquement significative des symptômes à chaque temps de mesure post-traitement par rapport au temps initial de référence. Plus précisément, entre le temps initial de référence et la 13e semaine de suivi, nous avons observé une réduction de 64 % des symptômes du TSPT (d = 2,71) et une diminution des symptômes dépressifs de 39 % (d = 1,01). Les symptômes d'anxiété générale se sont améliorés, mais sont finalement revenus plus tard, probablement à cause des bombardements qui se sont intensifiés dans la région.

Discussion

Cette thérapie est apparue comme une stratégie de traitement potentiellement sûre et intéressante pour les enfants souffrant de symptômes de stress post-traumatique, encourageant la poursuite d'études similaires avec un schéma d'étude plus robuste. L'acceptabilité sociale et la facilité de mise en œuvre du traitement doivent également être notées.

Cette étude a permis d'être précurseur dans l'application de la thérapie de reconsolidation chez une population d'enfants. Néanmoins, de nombreuses limites sont présentes dans cette étude, dont la première est méthodologique. L'absence d'un groupe placebo a été un choix éthique, mais a affaibli la force de l'étude. Les tests et échelles utilisés, validés scientifiquement, ont été traduits du français en arabe, sans que cette traduction elle-même ne fasse l'objet d'une validation scientifique. L'étude demande d'être répliquée, mais pourrait constituer un premier pas vers un traitement efficace du trouble de stress post-traumatique infantile.

Trauma reactivation under propranolol among traumatized Syrian refugee children: preliminary evidence regarding efficacy

Sarah Thierrée, Sami Richa, Alain Brunet, Laurine Egreteau, Quentin Roig, David Clarys & Wissam El-Hage

To cite this article:

Thierrée, S., Richa, S., Brunet, A., Egreteau, L., Roig, Q., Clarys, D., & El-Hage, W. (2020). Trauma reactivation under propranolol among traumatized Syrian refugee children: preliminary evidence regarding efficacy. *European journal of psychotraumatology*, *11*(1), 1733248. https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1733248

To link to this article: https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1733248

Abstract

Background: There is a dearth of therapeutic solutions for traumatized young patients. Trauma reactivation conducted under the influence of the reconsolidation blocker propranolol (Reconsolidation Therapy) is a simple, cost-effective treatment option that has some promising initial results in adults suffering from post-traumatic stress disorder (PTSD). Objective: To explore the usefulness of this novel treatment in children. The primary outcome was the reduction of PTSD symptoms at the end of treatment, while secondary outcomes included reduction in anxiety and in depressive symptoms.

Method: An open-label clinical trial was conducted in a refugee camp in Syria, investigating the safety and efficacy of this therapeutic strategy in 117 children suffering from enduring

PTSD symptoms. Participants received propranolol 90 minutes before briefly recalling (i.e. reactivating) a single personal traumatic memory, for 5 consecutive days. Self-reported anxiety, depressive, and PTSD symptoms were assessed at baseline, as well as 4 and 13 weeks after treatment.

Results: A significant, clinically meaningful symptom reduction was observed at all post-treatment measurement times vs. baseline. More specifically, between baseline and the 13-week follow-up we observed a 64% PTSD symptoms reduction (d = 2.71). In a similar vein, we obtained a 39% symptoms reduction for depressive symptoms (d = 1.01). The general anxiety symptoms improved, but eventually returned to prior levels, probably because of the deteriorating living conditions in the camp.

Conclusions: This therapy appeared as a potentially safe and useful treatment strategy for children suffering from PTSD symptoms, warranting replication studies using stronger study designs. The social acceptability and ease of implementation of the treatment should also be noted.

1. Introduction

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is commonly observed in children exposed to armed conflicts, such as in Lebanon (Saigh, 1989) (current prevalence of 32.5%), Rwanda (Dyregrov, Gupta, Gjestad & Mukanoheli, 2000) (79%), Kuwait (Nader, Pynoos, Fairbanks, al-Ajeel & al-Asfour, 1993) (70%), Palestine (Thabet, Abu Tawahina, El Sarraj & Vostanis, 2008) (41%), Afghanistan (Mghir, Freed, Raskin & Katon, 1995) (34%), or Bosnia (Papa Georgiou et al., 2000) (29%). Perkins, Ajeeb, Fadel, and Saleh (2018) found a high current prevalence of PTSD in children in Syria (35.1%), which has been affected by the war for several years. Although reliable data concerning the Syrian conflict is missing, Soykoek, Mall, Nehring, Henningsen, and Aberl (2017) observed that a large proportion of Syrian children living in a refugee camp

suffer from PTSD: 26% among 0–6 years old, and 33% among 7–14 years old. These figures are consistent with the World Health Organization's data, which reports that 1 in 30 Syrians could develop a serious psychiatric disorder (Organisation Mondiale de la Santé, 2016). Among those, the most vulnerable populations are the young refugees, of which more than 40% may develop a psychiatric disorder, such as PTSD, depression and anxiety, according to Fazel, Wheeler, and Danesh (2005).

Besides the lack of epidemiological data, there is also a lack of empirically validated therapeutic solutions for young patients, as noted by several authors. A study by Thabet et al. established a relation between the development of PTSD in children and the parental response in armed conflict zones, as they studied it in the Gaza conflict. Although the authors suggest that targeted interventions should preferably involve families, this may be hard to achieve during times of armed conflicts (Forbes et al., 2007). Salloum and Overstreet (2012) compared the efficacy of a Grief and Trauma Intervention with coping skills vs. trauma narrative processing and coping skills only, in a manualized 11-session intervention that included a meeting with the parents. Children in both treatment groups demonstrated significant long-lasting improvements in distress-related symptoms and in social support.

Today, most international guidelines for the treatment of PTSD recommend the implementation of early, evidence-based trauma-focused interventions (Diab, Isosävi, Qouta, Kuittinen & Punamäki, 2018 ; Ehlers & Clark, 2003 ; McNally, Bryant & Ehlers, 2003 ; National Collaborating Centre for Mental Health, 2005 ; National Institute of Mental Health, 2002 ; Watson & Shalev, 2005). However, there is a need for therapeutic strategies that can be effectively applied to children living in a war zone, an undeniable global public health issue according to the UNICEF (United Nations International Children's Emergency Fund) estimating that most victims of violence in war zones are women and children (80%), and that 19.2 million refugees are

displaced around the world annually, almost half of whom are children (United Nations High Commissioner for Refugees [UNHCR], 2004).

The need for new, easy to implement therapeutic methods targeting children is crucial as we currently have very few psychotherapeutic options, and psychoactive drugs are not recommended as a first line treatment (Bisson et al., 2019). Some interventions such as Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) although recommended (Silver, Rogers, Knipe & Colelli, 2005) are time-consuming and require extended clinical training (Sar, 2017), which is not easily implemented in a war context. Thus, alternatives with demonstrated efficacy in a context of humanitarian crisis are lacking. Exposure therapy appears to meet these broad enough feasibility criteria. Expected results are involved in the medium and long term (Foa, Rothbaum, Riggs & Murdock, 1991 ; Vaughan & Tarrier, 1992). Narrative exposure therapies have already shown interesting results, as described in the study by Ruf et al. (2010), with clinically significant improvements in symptoms.

We were interested in the studies demonstrating the efficacy of brief trauma reactivation under the reconsolidation blocker propranolol in adult patients with PTSD (Brunet et al., 2008, 2018). Reconsolidation therapy, inspired by reconsolidation theory (Nader, Schafe & Le Doux, 2000 ; Przybyslawski & Sara, 1997), posits that a recalled memory in certain circumstances (Ecker, 2015) becomes labile again and must be reconsolidated in order to persist. The beta-adrenergic blocker propranolol crosses the blood-brain barrier, preventing the protein synthesis required to reconsolidate this emotional memory, thereby yielding a durably degraded memory trace (Besnard, Caboche & Laroche, 2012). Reconsolidation therapy involves writing and subsequently reading a trauma narrative once a week under the reconsolidation blocker propranolol for six consecutive weeks (Brunet et al., 2011). The alleged mechanism is reconsolidation impairment. In light of this literature, we conducted an open-label clinical trial. Because of constraints inherent to the test environment, the treatment included a screening session, a

five-session treatment phase, a 1-month post-treatment assessment, and a 3-month follow-up. The primary outcome was the reduction of PTSD symptoms at the end of treatment, while secondary outcomes included reduction in anxiety and in depressive symptoms.

2. Methods

2.1. Study design

This open-label clinical trial was conducted in the Sejjo refugee camp in northern Syria between 09/2017 and 06/2018. The Ethics Committee of the Mother Hospital of Azaz, Syria, approved the study protocol on 08/31/2017. The parents or legal guardians gave written informed consent allowing their child to participate in the trial while the children gave oral assent. We were not able to involve Syrian fellow researchers due to the geographic location and the flight of many inhabitants. Moreover, we have not been able to develop this programme over the long term due to security issues.

2.2. Participants

Study participants were 7–14 years old treatment-seeking children, psychologically traumatized for at least 6 consecutive months by war scenes (bombs, executions, and forced displacement). The sample comprised 42% girls versus 58% boys, with 36% of children between 7 and 10 years old, and 64% of children between 11 and 14 years old. The exclusion criteria were a lifetime history of cardiovascular, respiratory or neurological disease; a medical condition contraindicating administration of propranolol such as asthma, diabetes, or arrhythmia; current substance dependence; current use of a psychotropic medication; pregnancy or breast-feeding.

Before each session, parents and patients were asked to report, according to a pre-established grid any element that could have been suggestive of a side – effect. We built the grid on the three most frequent side effects, after introducing an open-ended question: ‘Did the patient

notice anything unusual about their health after the session.' We asked to specify if the patient had experienced any cardiac, gastroenterological, or pulmonary symptom.

A total of 170 individuals were assessed for eligibility. Nine subjects did not meet the inclusion criteria. Of the 161 eligible children, 12 withdrew their consent before treatment began, 2 refused the treatment, 16 left the refugee camp, and 14 patients did not follow the study procedures. A total of 117 patients completed the study protocol with minor or no protocol deviation, as shown in Figure 1. The mean age of the participants was 11.5 ± 2.1 years old. Children excluded from the protocol were offered art-therapy sessions and individual psychotherapy.

2.3. Procedure

A meeting was organized locally, in the Sejjo refugee camp, with the parents and their children to present the study protocol and obtain informed consent from prospective participants and their parents. Following this first meeting, a group meeting was proposed to discuss any concern with parents and children and to answer different questions. At the end of this meeting, a summary of information about the protocol was provided to the families along with the consent form. A delay of 15 days following the signing of the consent form was observed before the protocol entry.

Upon protocol entry, a medical assessment was performed by an independent general practitioner to exclude participants with contraindications, and to minimize any side effect during treatment. Children who may have difficulties with treatment due to their health condition were excluded from the protocol. Eligible patients had persistent traumatic stress symptoms for at least 6 months. To be included in the study, the child had to be PTSD positive according to the Child PTSD Symptom Scale (Nader et al., 1993) (CPSS). Eligible participants underwent a pretreatment clinical evaluation, and then 1 and 3 months (±1 week) after the end of treatment.

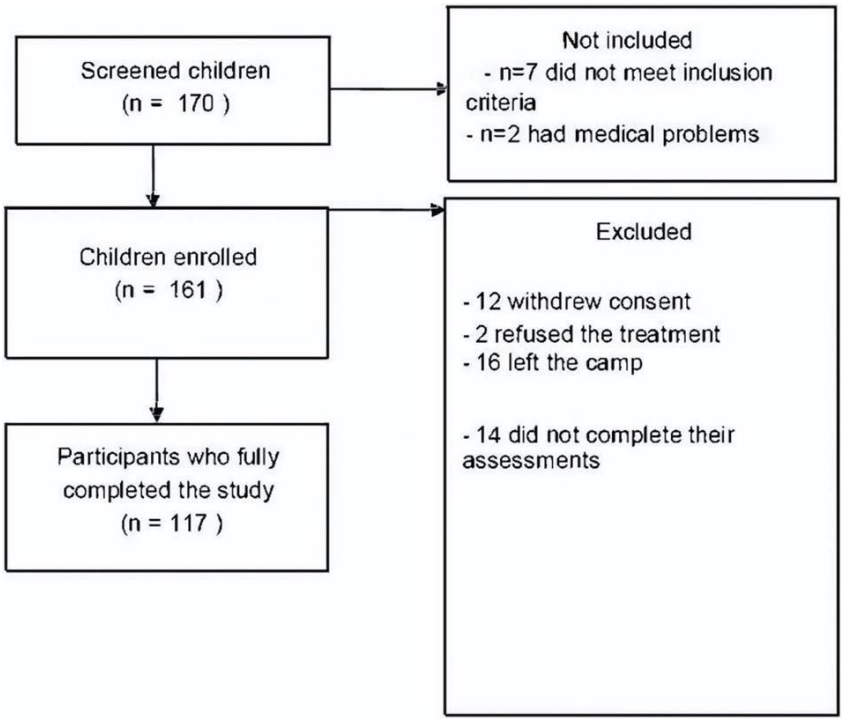


Figure 1. Clinical trial profile of the study.

Assessment and treatment were conducted by two nurses and two therapists recruited as child protection officers who received a one-week training on the study protocol and procedures. During the study period, clinical supervision of the therapists was provided daily (ST).

At each session, children accompanied by their parents came to the psychological support centre to receive treatment with a therapist. Parents' and patients' adherence to treatment was requested at the beginning of each session and monitored by the therapists, by asking them the following question: 'Do you agree to continue the sessions as planned?'

The families all lived in the Sejjo refugee camp. The study was implemented at a time where the camp was safe and secure far away from hostilities. Unfortunately, the area around the camp became increasingly exposed to bombings, which continued during the study period.

This context probably influenced the number of patients lost to follow-up in the study, as the perception of insecurity and anxiety increased.

The question of treatment acceptability was raised before and during the study. In order to ensure acceptability, a meeting was convened with the families to present the study protocol and treatment rationale. We took the time to answer all the questions. We have also provided our contact details so that families were able to contact us for further questions at all times. Above all, families were mostly concerned by their children suffering and symptoms, and were seeking reassurance about our research protocol.

2.4. Treatment

On the first treatment session, participants wrote with the help of the therapist a one-page trauma narrative in the present tense, first-person singular, focusing on the event's most disturbing moments, and including five bodily sensations drawn from a checklist, as described elsewhere (Brunet et al., 2018). On the fourth subsequent treatment sessions, the patient read or narrated the trauma narrative once for 10–20 minutes under the influence of 1 mg/kg of long-acting (24 hrs) propranolol hydrochloride – a reconsolidation blocker – given 90 minutes earlier per os. We opted to give five once-a-day treatment sessions in order to reduce participant attrition, which can be a major problem in a refugee camp. Some authors of this study (ST, LE, AB) are certified by Alain Brunet from CABA Inc. in conducting Reconsolidation Therapy™.

2.5. Measures

The past month, DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) PTSD symptom severity was evaluated with the reliable and valid self-report Child PTSD Symptom Scale (Foa, Johnson, Feeny & Treadle, 2001) (CPSS-5), that ranges from 0 (no symptom) to 51 (maximum score). For the CPSS, we considered a threshold value of 15 or greater, as defined by the inter-

pretation standards. Depressive symptoms were assessed using the Children's Depression Inventory (Kovacs, 1992) (CDI), a self-rated 27-item scale applicable to children and adolescents, ranging from 0 (no symptom) to 54. The CDI cut-off is 5 for mild, 20 for moderate, and 25 for severe depression with high sensitivity and specificity. Anxiety was assessed using the validated Revised Children's Manifest Anxiety Scale (Reynolds & Richmond, 1979) (RCMAS), a self-report instrument measuring anxiety in children and ranging from 0 (no symptom) to 28. The cut-off of RCMAS has been considered a t 19 or greater. Every tests and scales were in Arabic, translated by a professional translator from Syria, and completed by the patient with the help of the parents or the legal representatives.

2.6. Statistical analyses

We used a two-sided significance level of .05 with a 95% confidence interval for all analyses. We performed descriptive and parametric statistics using Student's t-tests. We measured treatment outcomes as the mean difference score between baseline and 1- and 3-month post-treatment assessments. The omnibus test was a repeated measures ANOVA, using Bonferroni corrections.

Patients with missing data, who refused the treatment, or who dropped out during the protocol without having completed the questionnaires at the 1-month measurement time were excluded from the analyses (27.3%). Seven patients did not reach the threshold score at CPSS. Patients were excluded for the following reasons: epilepsy diagnosed by the pediatrician, heart problems, parents refused to give the pills to their child (n = 9), patients refused to take the pills (n = 3), families who left the camp without giving information about their departure (n = 16), and children who did not agree to complete the questionnaires (n = 14). The latter displayed weariness or nervousness, preferring activities with the other children instead of study participation. We assumed that missing data due to dropouts occurred mainly for non-informative

reasons (essentially random, e.g. a study subject moves to another city with his or her family). (Hamer & Simpson, 2009) For patients who discontinued their participation, missing values were estimated using the last observation carried forward (LOCF) method. The LOCF approach is conservative and recommended when the proportion of missing data is important (> 20% dropouts).

3. Results

3.1. Group comparisons on treatment-related variables

3.1.1. PTSD symptoms

As shown in Table 1, we found a significant decrease in the PTSD symptoms total score between baseline and 1-month post-treatment (−37.4%), and between 1- and 3-month follow-up (−42.4%). The total decrease between baseline and 3-month follow-up is −63.8%. This could indicate a long-lasting positive effect of the treatment on the PTSD symptoms. We also calculated effect sizes (Cohen's d) showing a very large symptom decrease over time (d = 2.71).

3.1.2. Depression symptoms

As shown in Table 1, the change in CDI scores were significant between baseline and at 1-month follow-up, with an important decrease in symptom severity (−37.2%). A significant improvement was also observed between 1- and 3-month follow-up (−3,1%), and between baseline and 3-month follow-up (−39.3%).

3.1.3. Anxiety symptoms

As shown in Table 1, the general anxiety symptoms showed a significant decrease between baseline and 1-month follow-up (−38.4%). However, we observed an increase in anxiety scores between 1- and 3-months.

Table 1. Clinical data of the sample (n = 117). Baseline (B).

Table 1. Clinical data of the sample (*n*=117).

	Baseline (B)	T1	Cohen's *d* B vs T1	T2	Cohen's *d* B vs T2	*F*	*p*
PTSD symptoms[1]							
Total score	42.0±12.7	26.3±8.3	1.50	15.1±5.9	1.42	267.62	**
Intrusion score	12.1±3.8	7.1±2.4	1.58	4.1±1.5	0.45	269.70	**
Avoidance score	4.8±2.1	3.1±1.8	0.90	1.8±1.4	2.97	93.87	**
Changes in cognition and mood score	14.5±6.1	9.9±3.6	0.94	6.1±6.1	1.75	112.46	**
Arousal and hyperreactivity score	10.2±4.7	6.0±3.2	1.06	3.2±1.7	1.87	123.04	**
Depressive symptoms[2]							
Total score	19.6±9.2	12.3±9.3	0.79	11.9±5.5	1.05	36.52	**
Anxiety symptoms[3]							
Total score	15.4±5.5	9.5 ±6.4	0.99	13.1±4.9	0.10	32.21	**
Physiological score	5.6±2.3	3.6±2.2	0.89	4.5±1.8	1.05	28.87	**
Anxiety score	6.2±2.6	3.7±2.8	0.94	5.0±2.0	0.51	29.68	**

**<.01; **<.001; SD: Standard deviation; T1: 1 month after treatment; T2: 3 months after treatment; [1] Child PTSD Symptom Scale (CPSS-5); [2] Child Depression Inventory (CDI); [3] Revised Children's Manifest Anxiety Scale (RCMAS).*

Follow-up (+37.8%). This may be explained by the fact that this is not a measure specific to PTSD symptoms, and by the poor living conditions in the camp under permanent threats of bombardments during the study period.

3.1.4. Patients lost to follow-up

We wanted to take into account the patients lost to follow-up. Thus, we conducted an analysis that simulates two possible scenarios, i.e. no change and increase in symptoms. In Scenario 1, we considered that the subjects lost to follow-up kept their symptom scores unchanged from baseline. We observed in the entire sample a significant decrease in post-traumatic stress symptoms of 27.3% between baseline and T1, and of 46.4% between baseline and T2. Depressive symptoms also decreased significantly of 26.5% between baseline and T1, and of 28.1% between baseline and T2 (Supplemental Table 1). In Scenario 2, we considered that the subjects

lost to follow-up worsened their symptoms and all their scores by 10%. We reported in the entire sample a significant decrease in post-traumatic stress symptoms of 20.6% between baseline and T1, and of 40.8% between baseline and T2. Depressive symptoms declined but not significantly as we observed a decrease of 23.5% between baseline and T1, and of 14.7% between baseline and T2 (Supplemental Table 2). We observed the same pattern with anxiety symptoms.

3.2. Treatment safety

Different studies on child population indicate the absence of significant side effects and safe use of propranolol, used for instance in the case of the nocturnal enuresis (Çaksen, Yazıcıoğlu & Ataş, 2018), or supra-ventricular tachycardia (Dworkin, Bell & Mirowski, 1973). The literature describes few sides effect like lightheadedness, visual disturbances, purpura and paraesthesia among children. We did not observe any serious side effect of the study medication in our sample. One participant who suffered from increased anxiety was referred to the general practitioner. One child complained of mild transient neurovegetative symptoms at the end of the treatment, which lasted for 2 days. No further adverse cardiac, gastroenterological, or pulmonary experience was reported.

4. Discussion

In this protocol evaluating the usefulness of trauma reactivation under propranolol in refugee children in the context of the Syrian war, participants accepted and were compliant for the most part with the proposed treatment. They showed a very large (see Cohen's d) mean significant symptom reduction at post-treatment and follow-up, compared to pre-treatment. Reconsolidation therapy led to significant reductions of all evaluated dimensions, namely intrusion, avoidance, mood and cognition, hypervigilance, and distress/impairment. Concerning the anxiety

and depressive dimensions, significant symptoms improvements were also obtained. The results observed in this study invite us to consider the interest of this approach as worthy of further investigations in the treatment of PTSD in children. In this study, we were able to teach this treatment protocol to non-western therapists working in a war zone with a child population, a premiere. It is not so much the evaluation as the difference between the professional profiles which is interesting (nurses, therapists, psychologists…), that the personnel not trained in the general psychotherapy proper, while respecting the protocol, can accompany the patient in this therapeutic approach. These elements document the ease of implementing this treatment modality among professionals with a limited background in psychopathology and suggests that it is not culture bound from the patient perspective.

Nonetheless, this study has several limitations. First of all, as would be the case for any type of psychological treatment, implementing this type of protocol in a war context represents a major challenge and longer-term monitoring of such patients is next to impossible. A sizeable number of study participants – fourteen of them – were lost to follow-up, rendering interpretation of our study results more difficult. This question challenges the feasibility of such research protocols in the context of war contributing to increased anxiety among children.

Second, in an attempt to deal with the participants lost to follow-up, we tested two scenarios (no change and worsening of symptoms) and in the second scenario patients kept high anxiety and depression symptoms in the follow-up. However, in both scenarios we observed an improvement in the post-traumatic stress symptoms, which is encouraging.

Third, although this treatment is congruent with reconsolidation theory, it cannot be assumed that the therapeutic ingredient is necessarily or uniquely reconsolidation impairment since the study did not have the required control groups to demonstrate that. This study took place in a refugee camp and it was not ethically acceptable to propose a placebo-controlled study. Despite the numerous difficulties on the ground and the ever-growing anxiety related to bombings, we

were able to conduct this study and find evidence of positive and persistent results. Such results should be replicated in future studies under improved methodological conditions. Even in these conditions, we used a personal traumatic script in which the children were able to tell their own story with their own words and beliefs. Other limiting factors are that we relied solely on self-report data, and thus lost 14 patients who did not complete their self-report assessments. A more rigorous replication study should ideally be double-blind, have a control group, and integrate objective as well as clinician-based symptom measures. In sum, this study highlights promising data and warrants replication under more stringent conditions.

Disclosure statement

WEH reports personal fees from EISAI, Janssen, Lundbeck, Otsuka, UCB, Roche and Chugai. He received grants from the Fondation de France, and from the French National Hospital Program for Clinical Research (PHRC), unrelated to the submitted work. No potential conflict of interest was reported by the other authors.

Funding

The funder of the study, the NGO No Lost Generation, had no role to play in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to the data and holds the responsibility for the decision to submit for publication of the manuscript on behalf of all the co-authors.

References

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). doi:10.1176/appi.books.9780890425596

Besnard, A., Caboche, J., & Laroche, S. (2012). Reconsolidation of memory: A decade of debate. Progress in Neurobiology, 99(1), 61–80.

Bisson, J. I., Berliner, L., Cloitre, M., Forbes, D., Jensen, T. K., Lewis, C.,… Shapiro, F. (2019). The international society for traumatic stress studies new guidelines for the prevention and treatment of posttraumatic stress disorder: Methodology and development process. Journal of Traumatic Stress, 32(4), 475–483.

Brunet, A., Orr, S. P., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K., & Pitman, R. K. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. Journal of Psychiatric Research, 42, 503–506.

Brunet, A., Poundja, J., Tremblay, J., Bui, E., Thomas, E., Orr, S. P., … Pitman, R. K. (2011). Trauma reactivation under the influence of propranolol decreases posttraumatic stress symptoms and disorder: 3 open-label trials. Journal of Clinical Psychopharmacology, 31(4), 547–550.

Brunet, A., Saumier, D., Liu, A., Streiner, D. L., Tremblay, J., & Pitman, R. K. (2018). Reduction of PTSD symptoms with pre-reactivation propranolol therapy: A randomized controlled trial. American Journal of Psychiatry, 175(5), 427–433.

Çaksen, H., Yazıcıoğlu, P., & Ataş, B. (2018). Use of propranolol in children with primary nocturnal enuresis. Sudan Journal of Paediatrics, 18(2), 33–36.

Diab, S. Y., Isosävi, S., Qouta, S. R., Kuittinen, S., & Punamäki, R. L. (2018). The protective role of maternal posttraumatic growth and cognitive trauma processing among Palestinian mothers and infants. Infant Behavior and Development, 50, 284–299.

Dworkin, P., Bell, B., & Mirowski, B. (1973). Propranolol in supraventricular tachycardia of childhood. Archives of Disease in Childhood, 48(5), 382–385.

Dyregrov, A., Gupta, L., Gjestad, R., & Mukanoheli, E. (2000). Trauma exposure and psychological reactions to genocide among Rwandan children. Journal of Traumatic Stress, 13(1), 3–21.

Ecker, B. (2015). Memory reconsolidation understood and misunderstood. International Journal of Neuro psychotherapy, 3, 2–46.

Ehlers, A., & Clark, D. (2003). Early psychological interventions for adult survivors of trauma: A review. Biological Psychiatry, 53(9), 817–826.

Fazel, M., Wheeler, J., & Danesh, J. (2005). Prevalence of serious mental disorder in 7 000 refugees resettled in western countries: A systematic review. Lancet, 365 (9467), 1309–1314.

Foa, E. B., Johnson, K. M., Feeny, N. C., & Treadwell, K. R. (2001). The child PTSD symptom scale: A preliminary examination of its psychometric properties. Journal of Clinical Child Psychology, 30(3), 376–384.

Foa, E. B., Rothbaum, B. O., Riggs, D. S., & Murdock, T. B. (1991). Treatment of posttraumatic stress disorder in rape victims: A comparison between cognitive-behavioral procedures and counseling. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 59(5), 715–723.

Forbes, D., Creamer, M., Phelps, A., Bryant, R., McFarlane, A., Devilly, G. J., … Newton, S. (2007). Australian guidelines for the treatment of adults with acute stress disorder and post-traumatic stress disorder. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 41(8), 637–648.

Hamer, R. M., & Simpson, P. M. (2009). Last observation carried forward versus mixed models in the analysis of psychiatric clinical trials. American Journal of Psychiatry, 166(6), 639–641.

Kovacs, M. (1992). Children's depression inventory. North Tonawanda, N.Y.: Multi-Health System.

McNally, R. J., Bryant, R. A., & Ehlers, A. (2003). Does early psychological intervention promote recovery from posttraumatic stress? Psychological Science in the Public Interest, 4(2), 45–79.

Mghir, R., Freed, W., Raskin, A., & Katon, W. (1995). Depression and posttraumatic stress disorder among a community sample of adolescent and young adult Afghan refugees. Journal of Nervous and Mental Disease, 183(1), 24–30.

Nader, K., Schafe, G. E., & Le Doux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. Nature, 406(6797), 722–726.

Nader, K. O., Pynoos, R. S., Fairbanks, L. A., Al-Ajeel, M., & Al-Asfour, A. (1993). A preliminary study of PTSD and grief among the children of Kuwait following the Gulf crisis. British Journal of Clinical Psychology, 32(4), 407–416.

National Collaborating Centre for Mental Health. (2005). Post-traumatic stress disorder: The Management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. Leicester, UK: Gaskell.

National Institute of Mental Health. (2002). Mental health and mass violence: Evidence-based early psychological intervention for victims/survivors of mass violence: A workshop to reach consensus on best practices. Washington: Government Print Office.

Organisation Mondiale de la Santé. (2016). Guérir les blessures invisibles dues au conflit syrien. Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé, 94, 6–7.

Papageorgiou, V., Frangou-Garunovic, A., Iordanidou, R., Yule, W., Smith, P., & Vostanis, P. (2000). War trauma and psychopathology in Bosnian refugee children. European Child and Adolescent Psychiatry, 9(2), 84–90.

Perkins, J. D., Ajeeb, M., Fadel, L., & Saleh, G. (2018). Mental health in Syrian children with a focus on post-traumatic stress: A cross-sectional study from Syrian schools. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 53(11), 1231–1239.

Przybyslawski, J., & Sara, S. J. (1997). Reconsolidation of memory after its reactivation. Behavioural Brain Research, 84(1–2), 241–246.

Reynolds, C. R., & Richmond, B. O. (1979). Factor structure and construct validity of 'What I think and feel': The revised children's manifest anxiety scale. Journal of Personality Assessment, 43(3), 281–283.

Ruf, M., Schauer, M., Neuner, F., Catani, C., Schauer, E., & Elbert, T. (2010). Narrative exposure therapy for 7- to 16-year-olds: A randomized controlled trial with traumatized refugee children. Journal of Traumatic Stress, 23 (4), 437–445.

Saigh, P. A. (1989). The validity of the DSM-III posttraumatic stress disorder classification as applied to children. Journal of Abnormal Psychology, 98(2), 189–192.

Salloum, A., & Overstreet, S. (2012). Grief and trauma intervention for children after disaster: Exploring coping skills versus trauma narration. Behaviour Research and Therapy, 50(3), 169–179.

Sar, V. (2017). Post-traumatic stress in terror and war. Okmeydani Hospital Medical Journal, 33, 114–120.

Silver, S., Rogers, S., Knipe, J., & Colelli, G. (2005). EMDR therapy following the 9/11 terrorist attacks: A community-based intervention project in New York city. International Journal of Stress Management, 12, 29–42.

Soykoek, S., Mall, V., Nehring, I., Henningsen, P., & Aberl, S. (2017). Post-traumatic stress disorder in Syrian children of a German refugee camp. Lancet, 389 (10072), 903–904.

Thabet, A. A., Abu Tawahina, A., El Sarraj, E., & Vostanis, P. (2008). Exposure to war trauma and PTSD among parents and children in the Gaza Strip. European Child and Adolescent Psychiatry, 17(4), 191–199.

United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR). (2004). Global refugee trends. Overview of refugee populations, new arrivals, durable solutions, stateless and other persons of concern to UNHCR. Geneva: UNHCR.

Vaughan, K., & Tarrier, N. (1992). The use of image habituation training with post-traumatic stress disorders. British Journal of Psychiatry, 161, 658–664.

Watson, P. J., & Shalev, A. Y. (2005). Assessment and treatment of adult acute responses to traumatic stress following mass traumatic events. CNS Spectrum, 10(2), 123–131.

Si la plupart des patients atteints de TSPT présentent une atteinte fonctionnelle, un soulagement dans les thérapies à traitement pharmacologique (en monothérapie ou en thérapie de potentialisation) des symptômes résiduels peuvent résister aux traitements pharmacologiques et/ou aux psychothérapies. Les thérapies de potentialisation présentent un intérêt important chez les patients résistants aux traitements (antidépresseurs, propranolol), en particulier en associant des techniques neuromodulatrices à une psychothérapie adjuvante.

A partir de ces limites, avons également souhaité étudier une autre thérapie de potentialisation, auprès d'une population adulte, et via un autre mode de potentialisation, à savoir la neuromodulation via rTMS avec exposition au récit traumatique. Nous proposons donc l'étude ci-après.

Étude 2. Association de l'exposition au récit traumatique et rTMS pour réduire les symptômes du trouble de stress post-traumatique : essai contrôlé randomisé.

Contexte

Dans la 2e étude, nous avons évalué l'efficacité et la tolérance et l'efficacité de la thérapie de potentialisation par rTMS de l'exposition au récit traumatique personnel. Il s'agit d'un essai clinique randomisé contrôlé monocentrique en double aveugle validé par l'ANSM et par un comité d'éthique indépendant. Les participants à l'étude ont ensuite été randomisés afin de réduire les biais d'échantillonnage. Ils ont été répartis en deux groupes de façon aléatoire. Les évaluations cliniques ont été effectuées par un tiers qualifié, neutre, indépendant, et en aveugle du groupe du patient. Les évaluations ont eu lieu à l'inclusion puis à 1 mois et 3 mois. Les patients participant à cette étude devaient avoir un TSPT constitué depuis plus de 3 mois, avec une sévérité minimale telle que mesurée avec la PCL-S (>40), sans modification du traitement en cours depuis au moins 4 semaines (traitement psychotrope ou psychothérapie structurée), et un âge compris entre 18 et 65 ans.

Introduction

Du fait des limites des thérapies actuelles, des interventions thérapeutiques innovantes pour le TSPT sont nécessaires. Nous avons choisi de faciliter l'extinction de la peur en combinant l'exposition au scénario traumatique avec la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) dans le but de réduire les symptômes du TSPT. Les études préliminaires de Osuch et al. (2009) et de Leong et al. (2020) ont montré une amélioration significative des symptômes du TPST dans le groupe rTMS à basse fréquence (1 Hz), de plus, l'étude de Leong et al. (2020) a indiqué une amélioration du TSPT et des comorbidités dépressives dans la rTMS à haute

fréquence (10 Hz) en regard du CPFDLD. Nous avons choisi ici d'étudier l'association d'une stimulation par rTMS à l'exposition au scénario de traumatisme pour réduire les symptômes du TSPT. Les études de Bedi et al. (2007) Buckley et al., (2001) et Brudey et al. (2015) suggèrent un état d'hyperactivité du système nerveux sympathique dans le TSPT, avec augmentation des fréquences cardiaques au repos et une pression artérielle plus élevée ainsi qu'une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque. De plus, une étude de Gillie et Thayer (2014) a montré qu'une faible variabilité de la fréquence cardiaque au repos est associée à de moins bonnes performances sur les tâches qui nécessitent des processus de contrôle cognitif. Les résultats suggèrent que les différences individuelles dans la variabilité de la fréquence cardiaque peuvent également indexer la mesure dans laquelle les individus sont sujets à des symptômes récurrents tels que des pensées et des souvenirs intrusifs.

Lors de cette étude nous avons visé l'objectif de réduire de symptomatologie traumatique et d'évaluer la tolérance au traitement rTMS à 10 Hz en regard du CPFDLD pendant l'exposition simultanée à un récit traumatique personnel chez des patients atteints de TSPT, en comparaison à une stimulation Sham.

Matériel & méthode

Cette étude a été réalisée dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé monocentrique (NCT02584894). Les patients ont été répartis au hasard (1:1) et ont reçu huit séances quotidiennes à 110 % de rTMS haute fréquence (HF) 10 Hz (110 % HF rTMS) ou 70 % en basse fréquence (BF) 1 Hz rTMS (70 % LF rTMS) avec exposition au scénario traumatique dans les deux groupes. La sévérité du TSPT, de la dépression et de l'anxiété a été évaluée avant et après le traitement de l'étude (à un mois, puis à trois mois) par un évaluateur en aveugle par rapport à la répartition du groupe d'essai. Afin de répondre à notre objectif, nous avons établi comme critère principal de jugement l'évolution symptomatique définie par le score de sévérité du

TSPT évaluée par l'échelle CAPS (Clinician Administered PTSD Scale, entretien semis-structuré) entre la date de randomisation et la fin de la participation, soit 90 jours post-traitement. Trente-huit patients (65,8 % de femmes) ont été randomisés; 18 dans le groupe à 110 % de rTMS haute fréquence HF (n = 18, 31,3 ± 10,0 ans, 13 femmes), 20 dans le groupe à 70 % de rTMS basse fréquence BF (n = 20, 33,5 ± 11,1 ans, 12 femmes). Les participants ont reçu la stimulation sur une durée de 2 semaines, répartie en 8 sessions. Avant le début de l'étude, nous leur avons demandé d'écrire leur souvenir traumatique de façon détaillée pendant une séance préparatrice. Durant les 25 minutes de stimulation, ils devaient lire et relire le récit de leur expérience traumatique tout en recevant les stimulations à 10 Hertz ou les stimulations Sham. La diminution à la CAPS constituait un signe d'une amélioration. Nous avons utilisé des modèles de régression linéaire mixte pour réaliser les comparaisons statistiques.

Résultats

Entre le temps initial et l'évolution post-traitement, les scores à la CAPS moyens ont diminué de 51 % dans le groupe rTMS haute fréquence HF à 110 % (de 83,7 ± 14,4 à 41,8 ± 31,9) et de 36,9 % dans le groupe rTMS basse fréquence BF à 70 % (de 81,8 ± 15,6 à 51,6 ± 23,7), mais aucune amélioration significative n'a été observée entre les deux groupes (temps par interaction de traitement -3,61 [intervalle de confiance (IC) à 95 %, -9,70 à 2,47] ; p = 0,24 ; taille de l'effet 0,53). Nous n'avons pas observé de différences dans l'amélioration clinique ou les taux de rémission entre la stimulation haute fréquence HF à 110 % et la stimulation basse fréquence BF à 70 %. Ces résultats peuvent refléter l'importance de la procédure d'exposition mais aussi qu'un plus grand nombre de participants est nécessaire.

Discussion

Nous avons observé que la stimulation active (rTMS à 10 Hertz) était associée à une amélioration des symptômes du TSPT, mais également lors de la stimulation rTMS Sham dans une moindre mesure. La différence entre ces deux résultats n'est pas statistiquement significative et ne nous permet pas de démontrer l'efficacité de la rTMS dans le traitement du TSPT, malgré un écart d'une moyenne de 10 points sur la CAPS entre les deux groupes. Les résultats aux tests cliniques, cognitifs et physiologiques (CAPS, PCL-5, HAM-A, STROOP, Codes, Symboles, fréquence cardiaque…) n'ont pas montré de différences significatives entre le début du protocole et la réévaluation 3 mois post-traitement.

En résumé, même si d'autres études ont montré les effets bénéfiques de la rTMS, nous n'avons pas été en mesure de confirmer ces résultats via notre étude, puisque les différences entre le groupe contrôle et le groupe rTMS 10 Hertz n'étaient pas significatives.

Combining trauma script exposure with rTMS to reduce symptoms of post-traumatic stress disorder: Randomized controlled trial

To cite this article:

Thierrée, S., Raulin-Briot, M., Legrand, M., Le Gouge, A., Vancappel, A., Tudorache, A., Brizard, B., Clarys, D., Caille, A., & El-Hage, W. (2021). Combining Trauma Script Exposure With rTMS to Reduce Symptoms of Post-Traumatic Stress Disorder : Randomized Controlled Trial. *Neuromodulation : Technology at the Neural Interface.* https://doi.org/10.1111/ner.13505

To link to the article: https://doi.org/10.1111/ner.13505

Thierrée S[1], Raulin-Biot M[2], Legrand M[1], Le Gouge A[3], Vancappel A[1, 2], Tudorache A[4], Brizard B[1], Clarys D[4], Caille A[3, 5], El-Hage W[1, 2, 3, 6, *]

[1] UMR 1253, iBrain, Université de Tours, INSERM, Tours, France

[2] Clinique Psychiatrique Universitaire, CHRU de Tours, Tours, France

[3] CIC 1415, CHRU Tours, INSERM, Tours, France

[4] UMR CNRS 7295, Centre de Recherches sur la Cognition et l'Apprentissage, Université de Poitiers, Poitiers, France

[5] SPHERE, UMR 1246, Université de Tours, Université de Nantes, INSERM, Tours, France

[6] CHRU de Tours, CIC 1415, INSERM, Tours, France

Abstract

Background: Innovative therapeutic interventions for post-traumatic stress disorder (PTSD) are required. We opted to facilitate fear extinction by combining trauma script exposure with rTMS to reduce symptoms of PTSD.

Objective: The efficacy and safety of 10 Hz rTMS of the right prefrontal cortex simultaneously with exposure to personal traumatic narrative were studied in patients with PTSD.

Method: This trial was a single-center randomized sham-controlled trial (NCT02584894). Patients were randomly assigned 1:1 to receive 8 daily sessions of 10 Hz rTMS (110% motor threshold) or sham rTMS with trauma script exposure in both groups. Severity of PTSD, depression, and anxiety were assessed before and after study treatment (1-month, 3-months) by an assessor masked to the trial group assignment. The primary outcome was the severity of PTSD assessed by the Clinician Administered PTSD Scale (CAPS) at 3-months. We used mixed linear regression models for statistical comparisons.

Results: Thirty-eight patients (65.8% females) were randomly assigned to high frequency (n=18, 31.3 ± 10.0 years, 13 females) or sham rTMS (n=20, 33.5 ± 11.1 years, 12 females). From baseline to 3 months, mean CAPS scores decreased by 51% in the active rTMS group (from 83.7 ± 14.4 to 41.8 ± 31.9), and by 36.9% in the sham rTMS group (from 81.8 ± 15.6 to 51.6 ± 23.7), but with no significant difference in improvement (p=.24). No serious adverse event occurred during the study.

Conclusion: We found no evidence of difference in clinical improvement or remission rates between the high frequency and sham stimulation. These findings may reflect the importance of exposure procedure and that a larger number of participants is needed.

Keywords: Traumatic stress; Exposure therapy; Repeated transcranial magnetic stimulation; PTSD; Neuromodulation; Enhancement therapy

Highlights

- Post-treatment PTSD diagnosis decreased in both groups: 53.8% of the patients achieved remission in the high-frequency rTMS group and a quarter in the sham rTMS group.
- From baseline to 3 months, PTSD scores decreased by 51% in the high-frequency rTMS group, and by 36.9% in the sham rTMS group (no significant difference in improvement).
- Combining trauma script exposure with rTMS resulted in an important clinical improvement in both groups.

Abbreviations

ANSM: National Agency for medicines and health products safety
CAPS: Clinician administered PTSD scale
CPP: National research ethics committee
CPT: Cognitive processing therapy
DLPFC: Dorsolateral prefrontal cortex

e-CRF: Electronic case report form
HAM-A: Hamilton anxiety rating scale
HAM-D: Hamilton depression rating scale
HR: Heart rate
HRV: Heart rate variability
Hz: Hertz
Inserm: French National Institute of Health
MINI: Mini-International Neuropsychiatric Interview
PCL-5: PTSD checklist for DSM-5
PTSD: Post-traumatic stress disorder
rMT: Resting motor threshold
RR: Respiratory rate rTMS: Repetitive transcranial magnetic stimulation
SC: Skin conductance
SSRI: Selective-serotonin reuptake inhibitors

Introduction

Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a common trauma-related disorder, with a cross-national lifetime prevalence of 3.9% [1]. Trauma-focused therapies are highly recommended interventions, with the most support for cognitive- and exposure-based approaches [2, 3, 4]. However, most patients with PTSD suffer residual symptoms following pharmacologic and/or psychotherapeutic treatments [5, 6]. Potentiation therapies represent significant interest among treatment-resistant patients, in particular combining neuromodulatory techniques with adjunctive psychotherapy [7]. For instance, the addition of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to cognitive processing therapy (CPT) compared to sham with CPT produced significantly greater PTSD symptom reduction early in treatment and was sustained up to six months post-treatment [8]. However, a systematic review on the use of neuromodulation strategies for PTSD demonstrated considerable variation across trials regarding stimulation parameters, symptomatic response, and the role of adjunctive psychotherapy [7]. Thus, the development of new research-based evidence in the treatment of PTSD is still required.

PTSD is a disorder of neural circuitry that commonly involves the fear network including the ventral medial and dorsolateral prefrontal cortex, amygdala (basolateral and central nuclei) and hippocampus [9, 10]. The prefrontal cortex can modulate the response of fear through inhibitory effects on amygdala. Nevertheless, PTSD is associated with hyperactivation of the amygdala and impaired cortical ability to inhibit its activity [9, 11, 12], resulting in a lack of emotional regulation and difficulties of fear extinction responsible for sensitivity to threat and state of hypervigilance [13]. Neuromodulatory techniques such as rTMS can modulate dysfunctional brain circuits in PTSD patients and induce causal change in fronto-limbic activity and in clinical symptoms. Hence, rTMS has shown its efficacy in treatment-resistant depression, anxiety disorders, and obsessive-compulsive disorder [15]. rTMS is routinely applied over the right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), a central node in this network, but has demonstrated minimal efficacy when applied alone in PTSD treatment [7, 16]. Novel treatments in PTSD are expected to strengthen the balance between DLPFC (cognitive control) and medial prefrontal cortex and amygdala (affective processing) networks to improve overall functioning for patients [17]. Patients suffering from PTSD often show excessive amygdala and reduced DLPFC functioning [9, 18]. We hypothesized that high frequency rTMS applied on the DLPFC would strengthen its function, impair the 'fear network' in order to enhance the top-down function of the prefrontal cortex (DLPFC), while reducing the emotional responses of the amygdala.

Several studies have shown the effectiveness of exposure therapy to traumatic narrative in the process of desensitization involved in the extinction phenomenon of fear [19, 20]. The potentiation of exposure therapy with rTMS could lead to better treatment efficiency of PTSD through a variety of factors, while reduced therapy time could lead to better access to treatment. Moreover, the non-invasive nature of the treatment allows for a wide use of this technique. To our knowledge, there are only preliminary data on neurostimulation potentiation of exposure therapy in PTSD [21, 22]. Previous studies reported that repeated exposure to a traumatic script

combined to rTMS could be effective to cure or/and help patients with PTSD symptoms, but using different study designs and with unclear results [21, 23–25]. Two studies found significant improvement in PTSD symptoms in the low frequency rTMS (1 Hz) group [21, 24], while one study indicated improvement in PTSD and comorbid depressive symptoms in the high frequency rTMS (10 Hz) of the right DLPFC. We have opted here to study the addition of rTMS to trauma script exposure to reduce symptoms of PTSD.

Evidence suggests a state of sympathetic nervous system overactivity in PTSD [26, 27], PTSD patients having higher resting heart rates and blood pressure, and decreased heart rate variability [28]. In a study of PTSD twin pairs, reduced heart rate variability was demonstrated in the twins that had PTSD [29]. In their review, Gillie & Thayer showed that low resting heart rate variability is associated with poorer performance on tasks that require cognitive control processes [30]. Moreover, findings suggest that individual differences in heart rate variability may also index the extent to which individuals are subject to re-experiencing symptoms such as intrusive thoughts and memories.

Objectives

The main objective of this study was to evaluate the efficacy and safety of rTMS in improving PTSD total severity score at 110% high frequency (HF) stimulation targeted at the right DLPFC simultaneously with exposure to personal traumatic narrative, in comparison with 70% low frequency (LF) stimulation of the right DLPFC simultaneously with exposure to personal traumatic narrative (control group).

Secondary objectives of this study were to evaluate the efficacy of rTMS on PTSD symptom clusters, anxiety and depressive symptoms, reactivity of the autonomic nervous system as well as cognitive function at 110% HF stimulation targeted at the right DLPFC simultaneously with

exposure to traumatic narrative, in comparison to 70% LF stimulation under the same conditions. We expected to demonstrate a positive effect of treatment on clinical, physiological and cognitive measures. PTSD is indeed associated with the detrimental impact of negative emotionality on cognitive functioning [31]. We hypothesized that efficient treatment would normalize functional brain abnormalities (prefrontal hypoactivation) and result in better cognitive performance in those cognitive tasks (attention, executive function, processing speed, working memory).

Methods

Ethics approval

This study was approved by the French National Agency (ANSM 2015-A01179-40) and an independent national research ethics committee (CPP 2015-R28). The project was registered on the ClinicalTrials.gov website (NCT02584894) and was supervised by a clinical investigation monitoring committee (Inserm CIC1415). All of the patients signed informed-consent forms before enrolling in the trial.

Study design

We conducted a single-center randomized controlled trial in two parallel groups with a follow-up to 1 month and 3 months after completion of the treatment.

Randomization

Participants were randomly assigned to a 110% HF or 70% LF rTMS condition. Treatment allocation was performed in a 1:1 ratio as per a computer-generated randomization schedule (SAS based). Randomization was stratified on the use of selective-serotonin reuptake inhibitors (SSRI) at inclusion. The sequence was generated by a biostatistician independent from the recruitment using permuted blocks of varying sizes. Randomization was centralized via an on-line procedure using Ennov Clinical©, an online central randomization procedure via e-CRF. To insure allocation concealment, randomization procedure was possible after the participant has been recruited into the trial, namely after the consent and all eligibility criteria met.

Blinding

Patients and evaluators were blind to the treatment allocated (rTMS frequency), throughout the study. The rater was an experienced neuropsychologist or psychiatrist blinded to the treatment status and with no contact with the treatment team. Only trained intervention providers (nurses, psychologists) who administered the rTMS were not blind to the patient allocation group.

Participants

All patients suffering from PTSD were first assessed by a psychiatrist. Patients were included if they have the ability to provide written informed consent; have a principal diagnosis of PTSD for more than 3 months, according to the DSM-IV, as confirmed by the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) [32]. A score of 40 or higher was required at the PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5) [33]. We included patients aged of 18–65 years, with unchanged treatment for at least 4 weeks prior to entry into the study. All the patients were naïve from trauma-focused psychotherapy.

Non-inclusion criteria comprised people with hearing impairments, braces or cochlear implants, those with identified neurological pathologies, patients with psychoactive substance

addictions at the time of the study, as well as acute or chronic delusional conditions. Patients with any acute medical condition were not included because such conditions could affect treatment response.

rTMS procedure

rTMS was administered in a quiet dedicated treatment room at the hospital using a MagPro R30 stimulator (MagVenture, A/S, Denmark) with a Cool-B65 A/P coil. Ear protection was offered when requested. Participants were seated in a comfortable treatment chair with neck rest for use with vacuum pillow to ensure stable positioning of the head. Prior to the initial rTMS session, the resting motor threshold (rMT) was determined as the lowest setting at which ≥5 out of 10 stimuli resulted in any observable movement of the contralateral index finger. Stimulation was then applied at 110% of the rMT. Coil positioning was determined by the 10–20 EEG system, such that F4 corresponds to the right DLPFC. Stimulation was performed on workdays over 2 weeks with a total of 8 sessions. Any missed sessions were added at the end of the treatment course.

An automatic rTMS procedure was scripted in the machine software. In the 110% rMT high frequency 10 Hz rTMS (110% HF rTMS) was applied in 60 trains of 5-second duration with 20 second intertrain intervals, resulting in 3,000 pulses per session. The control group had the same settings except for the frequency and the stimulation intensity. We applied 70% low frequency 1 Hz rTMS (70% LF rTMS) in 60 trains of 5-second duration with 20 second intertrain intervals, totaling 300 pulses per session. For both 110% HF and 70% LF rTMS treatment, the rTMS coil was placed at a 45° angle to the head.

At inclusion, participants were asked to describe in writing their main traumatic event during an approximate 30 min script preparation session, addressing in detail the traumatic experience that caused the PTSD. The subject described the traumatic experience in writing on a standard

script preparation form. The investigator reviewed the script and requested additional details as necessary. During all the rTMS sessions, 110% HF and 70% LF, participants read their personal traumatic script throughout the session as well as receiving rTMS stimulation. Each session lasted for at least 45 minutes. We asked patients to report any side effect after each treatment session. In the event of poor study adherence, the patient was invited to discuss it with the study investigator. The rTMS intervention was fully described following the TIDieR list (Supplemental Material 1) [34].

Outcome Measures

Follow-up visits were performed at 1-month and 3-months after completion of the treatment protocol. The primary outcome was PTSD severity assessed by the Clinician Administered PTSD Scale (CAPS) [35] measured at baseline, 1- and 3-months after completion of treatment. A decrease in the score at the end of the follow-up was considered as an improvement. The secondary outcomes were changes in the scores of the PTSD Checklist (PCL-5) [33], different dimensions of PTSD as measured by the CAPS and PCL-5, Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) [36] and Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) [37].

Cognitive function was evaluated using the trail-making test A (attention test), trail-making test B (executive function test) [38], the emotional Stroop (interference test) [39], and the Wechsler Adult Intelligence Scale (processing speed and working memory indexes) [40].

We included some physiological measures as an indication of self-regulatory capacity (heart rate, heart rate variability, skin conductance, and respiratory rate) and to assess the autonomic changes in PTSD. Physiological assessment was performed before and 3-months after completion of the treatment protocol using the ADInstruments system (PowerLab 8/35, AD Instruments Pty, Bella Vista, Australia). Measures were collected for 10 minutes, after a 5-minute resting period in a seated position. It included heart rate (HR), heart rate variability (HRV),

skin conductance (SC), and respiratory rate (RR) at rest through a pressure cuff. All physiological data analyses were performed on Matlab (MathWorks Inc, Natick, Massachusetts) [41–45].

Sample Size

Considering a 10-point, intergroup difference in CAPS score 3 months after completion of the treatment with a standard deviation of 19 points, a two-sided 5% type I error rate, an 80% power and a correlation coefficient of. 50 (due to repeated measures of CAPS per patient), the required sample size was 60.

Statistical Analysis

Categorical variables were described with the use of numbers and percentages, and continuous variables with the use of means and standard deviations or medians and interquartile ranges. Changes over time on the different scores between baseline, 1- and 3-months after completion of treatment were compared between the two groups using mixed linear models. In such models, treatment effects are represented as interaction effects (time × treatment group), which corresponds to the difference between the 110% HF rTMS and 70% LF rTMS groups in mean change from the baseline to 3-months after completion of treatment. No imputation of missing data was performed. Variation of physiological assessment between baseline and 90 days were analyzed using Wilcoxon's nonparametric tests. Data were analyzed with SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) and R version 3.3.1.

Results

Subjects

Due to the difficulties encountered in recruiting study participants within the planned recruitment period, the study was terminated after only 38 participants had been randomized. These 38 patients were randomly assigned to 2 groups: 110% HF rTMS with trauma script exposure (n=18) and 70% LF rTMS with trauma script exposure (n=20) (Figure 1). Table 1 summarizes their baseline clinical characteristics. Groups were comparable on psychiatric disorders using the MINI.

Table 1. Baseline characteristics of participants.

	Group rTMS 10 Hz (n=18)	**Group rTMS 1 Hz (n=20)**
Age, y*ears*	31.3 ± 10.0	33.5 ± 11.1
	31.9 [21.7; 35.6]	34.9 [22.3; 38.4]
Sex female	13 (72.2)	12 (60.0)
Body mass index, *kg/m²*	22.6 ± 4.4	24.6 ± 4.7
	22.5 [18.4; 25.0]	23.9 [21.5; 25.5]
Number of schooling years	14.0 ± 2.1	13.0 ± 2.1
	13.0 [13.0; 15.0]	13.0 [12.0; 14.0]
In couple	8 (44.4)	11 (55.0)
In professional activity	12 (66.7)	8 (40.0)
Number of traumatic events	3.6 ± 2.2	3.8 ± 2.7
	3.0 [2.0; 5.0]	2.5 [2.0; 6.5]
Type of traumatic events		

Transport accidents	3 (16.7)	0 (.0)
Physical assaults	7 (38.9)	3 (15.0)
Weapon assaults	1 (5.6)	4 (20.0)
Sexual assaults	5 (27.8)	10 (50.0)
Combat or exposure to a war zone	2 (11.1)	2 (10.0)
Illness or injury threatening survival	0 (.0)	1 (5.0)
Age at the time of trauma, *years*	21.0 ± 8.7	19.9 ± 11.1
	19.5 [15.0; 27.0]	17.5 [12.0; 27.0]
Age at onset of symptoms, *years*	21.6 ± 8.1	23.6 ± 9.9
	20.0 [15.0; 27.0]	20.0 [15.5; 34.0]
Selective-serotonin reuptake inhibitors	11 (61.1)	11 (55.0)
CAPS total score, at inclusion	83.7 ± 14.4	81.8 ± 15.6
	85.0 [70.0; 94.0]	82.0 [72.5; 91.0]
PCL-5 total score, at inclusion	53.4 ± 9.2	54.1 ± 10.4
	53.5 [48.0; 60.0]	53.5 [46.5; 63.5]
MINI		
PTSD	18 (100.0)	20 (100.0)
Current depressive episode	8 (44.4)	8 (40.0)
Current suicidal thoughts	2 (11.1)	8 (40.0)
HAM-D score	18.8 ± 4.9	16.4 ± 5.7
	18.0 [15.0; 24.0]	15.0 [11.5; 20.5]

HAM-A score	24.1 ± 7.7	21.4 ± 8.4
	22.0 [19.0; 29.0]	20.5 [17.0; 25.5]

CAPS: Clinician Administered PTSD Scale according to DSM-IV; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; HAM-D: Hamilton Depression Rating Scale; MINI: Mini-International Neuropsychiatric Interview; PCL-5: PTSD Checklist according to DSM-5; PTSD: Post-traumatic stress disorder; Qualitative variables: n (%); Quantitative variables: Mean ± Standard Deviation, Median [1st quartile; 3rd quartile].

Adherence to the Intervention

Most participants completed the study. Compliance with rTMS intervention was high (94.4% in the HF rTMS group and 90% in the LF rTMS group). The 8 sessions took place within the two-week planned duration period for all but one participant for whom the 8 sessions took place over a 16-day period. One patient in the 110% HF rTMS group did not complete all 8 sessions; this patient was lost-to-follow-up after 5 sessions. Two patients in the 70% LF rTMS group did not complete all 8 sessions; one received only 2 sessions and had a serious adverse event that prevented him from continuing the planned sessions and the other received only 7 sessions and did not receive the last session for an unknown reason.

Safety

One serious adverse event occurred during the study (psychogenic non-epileptic seizure). Headaches occurred in two patients from the 110% HF rTMS group, and required a treatment. Other adverse events were observed in both groups: diarrhea, nausea, vomiting, and increase in suicidal thoughts. An anxiety attack occurred in one patient from the 70% LF rTMS group, and was associated with an increase in suicidal thoughts. All these adverse events were classified as not related to the study protocol.

Outcomes

From baseline to 3 months, mean CAPS scores decreased from 83.7 ± 14.4 to 41.8 ± 31.9 in the HF rTMS group, and from 81.8 ± 15.6 to 51.6 ± 23.7 in the LF rTMS group. Thus, a 51.0% reduction in CAPS scores was observed in the HF rTMS group, compared with a reduction of 36.9% in the LF rTMS group (Figure 2), but with no significant between group difference in improvement (time by treatment interaction -3.61 [95% confidence interval (CI), -9.70 to 2.47]; p=.24; effect size .53). Between-group mean difference in CAPS change in the model adjusted for SSRI uptake at inclusion (stratification variable for randomization) was also non-significant (-3.76 [95% CI, -9.84 to 2.31], p=.22). The CAPS post-treatment PTSD diagnosis decreased in both groups with no significant between group difference at 3 months: 7/13 patients (53.8%) were in remission in the HF rTMS group and 4/16 (25.0%) in the LF rTMS group (p=.23).

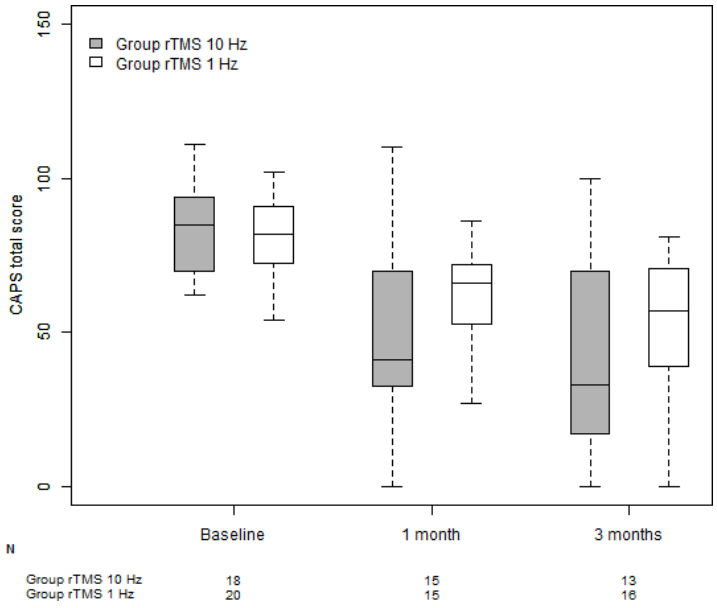
We observed the same pattern of response using the self-report measure of PTSD symptoms (PCL-5). From baseline to 3 months, mean PCL-5 scores decreased from 53.4 ± 9.2 to 30.9 ± 21.0 in the 110% HF rTMS group, and from 54.1 ± 10.4 to 37.5 ± 18.7 in the 70% LF rTMS group, namely a 42.1% reduction in the HF rTMS group versus a reduction of 30.7% in the LF group (-2.01 [95% CI, -6.00 to 1.96], p=.32).

In addition, from the baseline to 3 months, mean HAM-D scores decreased from 18.8 ± 4.9 to 9.9 ± 8.2 in the HF rTMS group, and from 16.4 ± 5.7 to 11.9 ± 8.2 in the LF rTMS group. Mean HAM-A scores decreased from 24.1 ± 7.7 to 14.4 ± 12.2 in the HF rTMS group, and from 21.4 ± 8.4 to 17.8 ± 12.3 in the LF rTMS group. There was no significant time by treatment interaction found on the Hamilton Rating Scale for Anxiety (-1.65 [95% CI, -4.12 to .82], p=.19) and the Hamilton Rating Scale for Depression (-1.40 [95% CI, -3.11 to .31], p=.11).

In the Stroop task, there was no between group difference to identify the color of negative than neutral items and in reaction times for negative and neutral items. There was no significant interaction between group and time (-2.40 [95% CI, -6.69 to 1.88], p=.27). The groups did not differ neither before nor after treatment on scores of attention (trail-making test A), executive function (trail-making test B) (-.76 [95% CI, -7.80 to 6.27], p=.83), processing speed (1.13 [95% CI, -.94 to 3.21], p=.28) and working memory (-.53 [95% CI, -2.34 to 1.27], p=.55) of the Wechsler Adult Intelligence Scale.

Physiological parameters were tested. Heart rate was not significantly different before and after treatment in both groups (p=.72). There was no significant modification of the heart rate variability measures (p=.46). Skin conductance magnitude and respiratory rate did not differ between groups and over time (Supplemental Material 2).

Figure 2. Effects of rTMS intervention over time.



CAPS total score	Group rTMS 10 Hz + exposure	Group rTMS 1 Hz + exposure
Baseline	83.7 ± 14.4, 85.0 [70.0; 94.0]	81.8 ± 15.6, 82.0 [72.5; 91.0]
1 month	50.5 ± 32.8, 41.0 [32.0; 71.0]	60.1 ± 19.3, 66.0 [51.0; 73.0]
3 months	41.8 ± 31.9, 33.0 [17.0; 70.0]	51.6 ± 23.7, 57.0 [39.0; 70.5]
Mean ± Standard Deviation, Median [1st quartile; 3rd quartile]		

Discussion

The present study investigated whether combining 110% HF rTMS with trauma script exposure is superior to 70% LF rTMS with trauma script exposure in terms of improvement of PTSD symptoms. After completion of the 8-session trial, the total CAPS and PCL-5 scores improved in both groups and, although non-statistically significant, improvement seems to be larger in the 110% HF group across all measures. Similar results were observed for the other secondary outcomes, namely on PTSD, depression and anxiety symptoms, cognitive and physiological outcomes. At 3-month post-treatment, PTSD diagnosis decreased in both groups: half (53.8%) of the patients achieved remission in the 110% HF rTMS group and a quarter in the 70% LF rTMS group. The consensus responder criteria consists of a 30% or greater reduction in the CAPS total severity score [46, 47]. Clinical improvement was important and clinically relevant in both groups (>30% improvement), even though not significant between groups.

In this randomized, double-blind study, we chose to combine exposure to personal traumatic script with rTMS. The applied treatment combining exposure to the trauma scenario and rTMS (110% HF, 70% LF) improved symptoms of PTSD, anxiety, and depression in both groups. However, we found no significant difference between the groups 1 month and 3 months after

treatment. The absence of significant between group differences could have different explanations. First, we can suppose a potential lack of power of our trial as we failed to recruit the planned sample size (n=60). Second, we can assume that both stimulation protocols (110% HF and 70% LF rTMS) were active delivering differentiated therapeutic benefit, as both groups showed important clinical improvement. Third, this is a randomized clinical study versus control group (70% LF rTMS), which cannot be considered as a sham condition. Fourth, the therapeutic effect may be largely attributable to the trauma script exposure.

The choice of the control condition (70% LF rTMS) is not ideal as it cannot be considered as a sham condition. We had indeed no sham coil at the starting date of this study. Thus, we had to find an alternative for a placebo rTMS fulfilling a number of criteria [48]: the same position as the active coil over the scalp, the same subjective somatic scalp sensation and the same acoustic artifacts during stimulation, but with no physiological effect on the targeted cortical region. Thus, the stimulation was applied at the same position with a stimulus intensity of 70% to avoid affecting the cortical circuitry. The stimulus intensity is based on individually determined resting motor threshold, commonly between 110% to 120% rMT [49]. Todd et al. investigated the effect of 10 min of intermittent rTMS on motor cortical excitability in normal subjects at low (2 Hz) and high frequencies (6 Hz) [50]. They compared three low intensities of stimulation (70, 80, and 90% of active motor threshold) and sham stimulation. They demonstrated that rTMS stimulation at 70% of active motor threshold and sham stimulation did not induce a significant group effect on motor-evoked potential magnitude. They concluded that it is likely that this intensity of stimulation is not sufficient to affect the cortical circuitry important for motor-evoked potential generation.

Participants in our study were naïve from trauma-focused psychotherapy, actively recalled their traumatic event and showed a substantial decrease in PTSD symptoms. The duration of the trauma script exposure in our study was probably long enough to cause therapeutic benefits.

Indeed, a previous study showed that 30-minute imaginal exposure sessions are as effective as 60-minute exposure sessions and that within-session habituation may not be a necessary condition for successful treatment of PTSD [51]. Thus, the clinical improvement observed in both groups could be attributed to the exposure procedure, which was repeated eight times in participants naïve from exposure-based treatment.

Even though the dorsolateral prefrontal cortex is a target of choice in many brain stimulation studies, particularly when it comes to applying rTMS, other frontal brain regions are of interest in PTSD. Indeed, other frontal regions showed hypoactivity in PTSD and have been implicated in the extinction impairment, such as the medial prefrontal cortex (mPFC) [25]. Thus, other targets for brain stimulation need to be explored to offer alternative therapies for PTSD using rTMS.

Also, we might reasonably question the effectiveness of rTMS as the best neuromodulation technique. On one hand, other neuromodulation options are now available, such as transcranial direct current stimulation (tDCS) or deep brain stimulation (DBS): tDCS is a form of non-invasive brain stimulation that changes the likelihood of neuronal firing through the modulation of neural resting membranes [52], while DBS involves implanting an electrode that delivers electrical pulses repeatedly [7, 53]. Novakovic et al. assumed that stimulation of other regions than DLPFC can be useful such as stimulation of the amygdala [53]. Moreover, DBS has other positive aspects as it can be administered wherever the person is and it is adjustable without further surgery. However, the acceptability of DBS as an invasive form of neurostimulation remains problematic [54]. On the other hand, rTMS is a non-invasive and innovative technique that can have many therapeutic effects, especially when it comes to treating depression, anxiety disorders, and PTSD. It allows, through stimulation, the modification of the excitability of neurons that could influence emotional regulation.

Finally, previous research has highlighted different neuroactivation patterns between patients suffering from PTSD, for example related to the presence of dissociative symptoms. Patients suffering from PTSD and dissociative symptoms demonstrated different brain activation during traumatic script-driven symptom provocation paradigm [55] and a greater activation of neural networks involved in representing bodily states in dissociated PTSD subjects than in non-PTSD control subjects [56]. The presence of dissociative symptoms may therefore have interfered with neuromodulation benefits. Further studies should take into account the presence of dissociative symptoms, and thus compare the effectiveness of rTMS in dissociated PTSD subjects compared to non-dissociated PTSD subjects and non-PTSD control subjects.

Concerning physiological measures, most of the studies assessed the autonomic changes in PTSD in response to fear-related stimuli. However, we did not want to increase the emotional burden of patients' participation to the study and we wanted to capture the basal overactivation of the sympathetic nervous system. Unfortunately, we found no significant changes in these at rest physiological measures in our study. This reflects participants' reactivity level at rest but does not presume the reactivity to threat-related stimuli. Regarding the neuropsychological consequences, the tests assigned to the patients did not reveal any significant difference either. Replication of this study with a larger number of participants could bring precious pieces of information about the lack of significant results to this study.

Limitations

First, the main limitation of this study is its small sample size, even though our sample is larger than in previous studies. Larger studies are still needed to choose the best treatment strategy, between low- and high-frequency rTMS, duration of treatment periods, method of exposure, combination therapy with neuromodulation, target site, and laterality. Second, we used here a simple trauma script exposure that should not be thought of as therapy. A standard exposure-

based therapy for PTSD would probably demonstrate significantly higher effectiveness than trauma script exposure. Third, this trial evaluated the efficacy and safety of 110% HF rTMS against 70% LF rTMS, both conditions can be considered as active with a missing genuine 'sham' condition. Fourth, this study used the 10–20 system for TMS positioning, which is applicable at low cost but less reliable than navigation-guided rTMS as we cannot exclude positioning errors due to possible interindividual differences. Fifth, we included only 8 treatment sessions while previous studies included more often 10 sessions over a two-week period, with a large variability between 1 and 30 sessions [23]. We have prioritized, as regards the practical implications, feasibility and effectiveness, but we cannot exclude that higher number of sessions is more beneficial. Finally, further studies should also allow evaluating the effectiveness of the neuromodulation on comorbidities of PTSD (depression, anxiety).

Conclusion

In conclusion, this study showed that the traumatic script reactivation procedure is effective, since we obtained important improvement of symptoms in both groups. Clinical improvement was larger in the 110% HF rTMS compared to the 70% LF rTMS, even though with no significant difference on PTSD symptoms. The absence of significant group differences is most probably explained by the potential lack of power of our trial and by the absence of sham condition. These results are consistent with the literature indicating that effective reactivation of traumatic memory is a good strategy to improve PTSD symptoms. Combining trauma script exposure with rTMS to reduce symptoms of PTSD is still a promising strategy, which we failed to demonstrate given the lower than expected sample size of the study. This strategy needs to be evaluated with a larger sample of patients using rTMS or with other neuromodulation techniques.

Funding

The study was funded by the Fondation de l'Avenir. The study funder had no role to play in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report. The corresponding author had full access to the data and holds the responsibility for the decision to submit for publication of the manuscript on behalf of all the co-authors.

Disclosure statement

WEH reports personal fees from Air Liquide, EISAI, Janssen, Lundbeck, Nordic Pharma, Otsuka, UCB, Roche and Chugai. He received research grants from the Fondation de France, and from the French National Hospital Program for Clinical Research (PHRC), unrelated to the submitted work. No potential conflict of interest was reported by the other authors.

References

Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, McLaughlin KA, Bromet EJ, Stein DJ, Karam EG, et al. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. Psychol Med 2017; 47(13):2260–2274. https://doi.org/10.1017/S0033291717000708

Ballenger JC, Davidson JRT, Lecrubier Y, Nutt DJ, Marshall RD, Nemeroff CB, et al. Consensus statement update on posttraumatic stress disorder from the International Consensus Group on depression and anxiety. J Clin Psychiatry 2004; 65(Suppl 1):55–62. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14728098/

Grasser LR, Javanbakht A. Treatments of posttraumatic stress disorder in civilian populations. Curr Psychiatry Rep 2019; 21(2):11. https://doi.org/10.1007/s11920-019-0994-3

Charney ME, Hellberg SN, Bui E, Simon NM. Evidenced-based treatment of posttraumatic stress disorder: an updated review of validated psychotherapeutic and pharmacological

approaches. Harv Rev Psychiatry 2018; 26(3):99–115. https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000186

Akiki TJ, Abdallah CG. Are there effective psychopharmacological treatments for PTSD? J Clin Psychiatry 2018; 80(3):18ac12473. https://doi.org/10.4088/jcp.18ac12473

Moore BA, Pujol L, Waltman S, Shearer DS. Management of post-traumatic stress disorder in veterans and military service members: a review of pharmacologic and psychotherapeutic interventions since 2016. Curr Psychiatry Rep 2021; 23(2):9. https://doi.org/10.1007/s11920-020-01220-w

Gouveia FV, Davidson B, Meng Y, Gidyk DC, Rabin JS, Ng E, et al. Treating post-traumatic stress disorder with neuromodulation therapies: transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation, and deep brain stimulation. Neurotherapeutics 2020; 17:1747-1756. https://doi.org/10.1007/s13311-020-00871-0

Kozel FA, Motes MA, Didehbani N, DeLaRosa B, Bass C, Schraufnagel CD, et al. Repetitive TMS to augment cognitive processing therapy in combat veterans of recent conflicts with PTSD: A randomized clinical trial. J Affect Disord 2018; 229:506-514. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.046

Quidé Y, Witteveen AB, El-Hage W, Veltman DJ, Olff M. Differences between effects of psychological versus pharmacological treatments on functional and morphological brain alterations in anxiety disorders and major depressive disorder: a systematic review. Neurosci Biobehav Rev 2012; 36(1):626-44. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.09.004

Larkin MB, McGinnis JP, Snyder RI, Storch EA, Goodman WK, Viswanathan A, et al. Neurostimulation for treatment-resistant posttraumatic stress disorder: an update on neurocircuitry and therapeutic targets. J Neurosurg 2020 (in press). https://doi.org/10.3171/2020.4.JNS2061

Britton JC, Phan KL, Taylor SF, Fig LM, Liberzon I. Corticolimbic blood flow in posttraumatic stress disorder during script-driven imagery. Biol Psychiatry 2005; 57(8):832–840. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.025

Legrand M, Troubat R, Brizard B, Le Guisquet AM, Belzung C, El-Hage W. Prefrontal cortex rTMS reverses behavioral impairments and differentially activates c-Fos in a mouse model of post-traumatic stress disorder. Brain Stimul 2019; 12(1):87–95. https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.09.003

Liberzon I, Sripada CS. The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review. Prog Brain Res 2008; 167:151-169. https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)67011-3

Bisson JI, van Gelderen M, Roberts NP, Lewis C. Non-pharmacological and non-psychological approaches to the treatment of PTSD: results of a systematic review and meta-analyses. Eur J Psychotraumatol 2020; 11(1):1795361. https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1795361

Lefaucheur J, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Lazzaro VD, el al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). Clin Neurophysiol 2020;131 (2):474-528. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002

Yan T, Xie Q, Zheng Z, Zou K, Wang L. Different frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for posttraumatic stress disorder (PTSD): A systematic review and meta-analysis. J Psychiatry Res 2017; 89:125-135. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.021

Aupperle RL, Allard CB, Grimes EM, Simmons AN, Flagan T, Behrooznia M, et al. Dorsolateral prefrontal cortex activation during emotional anticipation and neuropsychological performance in posttraumatic stress disorder. Arch Gen Psychiatry 2012; 69(4):360–371. https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1539

Kunimatsu A, Yasaka K, Akai H, Kunimatsu N, Abe O. MRI findings in posttraumatic stress disorder. J Magn Reson Imaging 2020; 52(2):380–396. https://doi.org/10.1002/jmri.26929

Mcnally RJ. Mechanisms of exposure therapy: How neuroscience can improve psychological treatments for anxiety disorders. Clin Psychol Rev 2007; 27(6):750–759. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.01.003

Pollack MH, Otto MW, Roy-Byrne PP, Coplan JD, Rothbaum BO, Simon NM, et al. Novel treatment approaches for refractory anxiety disorders. Depress Anxiety 2008; 25(6):467–476. https://doi.org/10.1002/da.20329

Osuch EA, Benson BE, Luckenbaugh DA, Geraci M, Post RM, Mccann U. Repetitive TMS combined with exposure therapy for PTSD: A preliminary study. J Anxiety Disord 2009; 23(1):54–59. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2008.03.015

Raij T, Nummenmaa A, Marin M, Porter D, Furtak S, Setsompop K, Milad MR. Prefrontal cortex stimulation enhances fear extinction memory in humans. Biol Psychiatry 2018; 84(2):129–137. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.10.022

Fryml LD, Pelic CG, Acierno R, Tuerk P, Yoder M, Borckardt JJ, et al. Exposure therapy and simultaneous repetitive transcranial magnetic stimulation: a controlled pilot trial for the treatment of posttraumatic stress disorder. J ECT 2019; 35(1):53–60. https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000505

Leong K, Chan P, Ong L, Zwicker A, Willan S, Lam RW, et al. A randomized sham-controlled trial of 1 Hz and 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the right dorsolateral prefrontal cortex in civilian post-traumatic stress disorder. Can J Psychiatry 2020; 65(11):770–778. https://doi.org/10.1177/0706743720923064

Isserles M, Shalev AY, Roth Y, Peri T, Kutz I, Zlotnick E, et al. Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic

stress disorder – a pilot study. Brain Stimul 2013; 6(3):377-83. https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.07.008

Bedi US, Arora R. Cardiovascular manifestations of posttraumatic stress disorder. J Natl Med Assoc 2007; 99:642-649. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2574374

Buckley TC, Kaloupek DG. A meta-analytic examination of basal cardiovascular activity in posttraumatic stress disorder. Psychosom Med 2001; 63:585-594. https://doi.org/10.1097/00006842-200107000-00011

Brudey C, Park J, Wiaderkiewicz J, Kobayashi I, Mellman TA, Marvar PJ. Autonomic and inflammatory consequences of posttraumatic stress disorder and the link to cardiovascular disease. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2015; 309(4):R315-R321. https://doi.org/10.1152/ajpregu.00343.2014

Shah AJ, Lampert R, Goldberg J, Veledar E, Bremner JD, Vaccarino V. Posttraumatic stress disorder and impaired autonomic modulation in male twins. Biol Psychiatry 2013; 73:1103-1110. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.019

Gillie BL, Thayer JF. Individual differences in resting heart rate variability and cognitive control in posttraumatic stress disorder. Frontiers Psychol 2014; 5:758. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00758

Hayes JP, Vanelzakker MB, Shin LM. Emotion and cognition interactions in PTSD: a review of neurocognitive and neuroimaging studies. Front Integr Neurosci 2012; 6:89. https://doi.org/10.3389/fnint.2012.00089

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry 1998; 59 Suppl 20:22-33; quiz 34–57. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9881538/

Ashbaugh AR, Houle-Johnson S, Herbert C, El-Hage W, Brunet A. Psychometric validation of the English and French versions of the posttraumatic stress disorder checklist for DSM-5 (PCL-5). PLoS One 2016; 11(10):e0161645. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161645

Chantebel R, Chesneau A, Tavernier E, El-Hage W, Caille A. Completeness of descriptions of repetitive transcranial magnetic stimulation intervention: a systematic review of randomized controlled trials of rTMS in depression. J ECT 2019; 35(1):7–13. https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000546

Blake DD, Weathers FW, Nagy LM, Kaloupek DG, Gusman FD, Charney DS, et al. The development of a Clinician-Administered PTSD Scale. J Trauma Stress 1995; 8(1):75–90. https://doi.org/10.1007/BF0210540

Thompson E. Hamilton rating scale for anxiety (HAM-A). Occup Med (Lond) 2015;65(7):601. https://doi.org/10.1093/occmed/kqv054

Carrozzino D, Patierno C, Fava GA, Guidi J. The Hamilton Rating scales for depression: a critical review of clinimetric properties of different versions. Psychother Psychosom 2020; 89(3):133–150. https://doi.org/10.1159/000506879

Tombaugh T. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. Arch Clin Neuropsychol 2004; 19(2):203–214. https://doi.org/10.1016/s0887-6177(03)00039-8

Richards A, Blanchette I. Independent manipulation of emotion in an emotional Stroop task using classical conditioning. Emotion 2004; 4(3):275-81. https://doi.org/10.1037/1528-3542.4.3.275

Wechsler D (2008). WAIS-IV administration and scoring manual. San Antonio, TX: Pearson.

Vollmer M. A robust, simple and reliable measure of heart rate variability using relative RR intervals. 2015 Computing in Cardiology Conference (CinC), Nice, France, 2015:609-612. https://doi.org/10.1109/CIC.2015.7410984

Goldberger AL, Amaral LAN, Glass L, Hausdorff JM, Ivanov PC, Mark RG, et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet: components of a new research resource for complex physiologic signals. Circulation 2000; 101(23):E215-20. https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.23.e215

Moody GB. Evaluating ECG Analyzers. http://www.physionet.org/physiotools/wfdb/doc/wag-src/eval0.tex

Moody GB, Mark RG. The impact of the MIT-BIH arrhythmia database. IEEE Eng Med Biol Mag 2001; 20(3):45–50. https://doi.org/10.1109/51.932724

Ksander JC, Kark SM, Madan CR. Breathe Easy EDA: A MATLAB toolbox for psychophysiology data management, cleaning, and analysis. F1000Res 2018; 7:216. https://doi.org/10.12688/f1000research.13849.2

Brady K, Pearlstein T, Asnis GM, Baker D, Rothbaum B, Sikes CR, et al. Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. JAMA 2000; 283(14):1837-44. https://doi.org/10.1001/jama.283.14.1837

Dunlop BW, Kaye JL, Youngner C, Rothbaum B. Assessing treatment-resistant posttraumatic stress disorder: The Emory Treatment Resistance Interview for PTSD (E-TRIP). Behav Sci (Basel), 2014;4(4):511–527. https://doi.org/10.3390/bs4040511

Loo CK, Taylor JL, Gandevia SC, McDarmont BN, Mitchell PB, Sachdev PS. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some “sham” forms active? Biol Psychiatry 2000; 47:325-331. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00285-1

Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Downar J, et al. & CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 4. Neurostimulation treatments. Can J Psychiatry 2016; 61(9):561–575. https://doi.org/10.1177/0706743716660033

Todd G, Flavel SC, Ridding MC. Low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation decreases motor cortical excitability in humans. J Appl Physiol 2006; 101(2):500–505. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01399.2005

van Minnen A, Foa EB. The effect of imaginal exposure length on outcome of treatment for PTSD. J Trauma Stress 2006; 19(4):427-38. https://doi.org/10.1002/jts.20146

van 't Wout-Frank M, Philip NS. Simultaneous application of transcranial direct current stimulation during virtual reality exposure. J Vis Exp 2021;(167). https://doi.org/10.3791/61795

Novakovic V, Sher L, Lapidus KA, Mindes J, A Golier J, Yehuda R. Brain stimulation in posttraumatic stress disorder. Eur J Psychotraumatol 2011;2. https://doi.org/10.3402/ejpt.v2i0.5609

Bell E, Leger P, Sankar T, Racine E. Deep brain stimulation as clinical innovation: an ethical and organizational framework to sustain deliberations about psychiatric deep brain stimulation. Neurosurgery 2016; 79(1):3–10. https://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001207

Lanius RA, Williamson PC, Boksman K, Densmore M, Gupta M, Neufeld RW, et al. Brain activation during script-driven imagery induced dissociative responses in PTSD: a functional magnetic resonance imaging investigation. Biol Psychiatry 2002; 52(4):305-11. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01367-7

Lanius RA, Williamson PC, Bluhm RL, Densmore M, Boksman K, Neufeld RW, et al. Functional connectivity of dissociative responses in posttraumatic stress disorder: a functional magnetic resonance imaging investigation. Biol Psychiatry 2005; 57(8):873-84. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.011

Supplemental Material 1. The rTMS description of the trial according to the TIDieR checklist.*

General TIDieR checklist	Study description
1. Brief name. *Provide the name or a phrase that describes the intervention.*	10 Hz rTMS of the right prefrontal cortex simultaneously with exposure to personal traumatic narrative.
2. Why? *Describe any rationale, theory, or goal of the elements essential to the intervention.*	We have opted to affect the regulation of stress-related emotional responses by combining trauma script exposure with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to reduce symptoms of PTSD.
3. What materials? *Describe any physical or informational materials used in the intervention, including those provided to participants or used in intervention delivery or in training of intervention providers.*	MagPro R30 stimulator (MagVenture, A/S, Denmark). Cool-B65 A/P coil. Comfortable treatment chair with neck rest for use with vacuum pillow. Ear protection was offered when requested.

4. What procedure? *Describe each of the procedures, activities, and/or processes used in the intervention, including any enabling or support activities.*	Frequency of the rTMS signal (10 Hz). Percentage of resting motor threshold (110%). Targeted cortex area: the right DLPFC. Cognitive activity during rTMS: reading of the personal traumatic script throughout the session. Automatic rTMS procedure was scripted in the machine software. Angle between the coil and the head: 45°.
5. Who provided? *For intervention providers, describe their expertise, background and any specific training given.*	Trained intervention providers (nurses, psychologists) administered the rTMS.
6. How? *Describe the modes of delivery.*	Intervention was provided individually.
7. Where? *Describe the type of location where the intervention occurred.*	rTMS was administered in a quiet dedicated treatment room at the hospital.
8. When and how much? *Describe the number of times the intervention was delivered (number of sessions, schedule, duration, intensity or dose).*	Total number of rTMS sessions: 8. Duration of the procedure: 45 minutes. Number of pulses in one session: 3000. Duration of one session: 25 minutes.

9. Tailoring. *If the intervention was planned to be personalized, titrated or adapted, then describe what, why, when, and how.*	Cortex area was targeted using the 10–20 EEG system such that F4 corresponds to the right DLPFC. The resting motor threshold was determined as the lowest setting at which ≥5 out of 10 stimuli resulted in any observable movement of the contralateral index finger. Any missed sessions were added to the end of the treatment course. We asked patients to report any side effect before each treatment session.
10. Modification. *If the intervention was modified during the course of the study, describe the changes (what, why, when, and how).*	The intervention was not modified during the course of the study.
11. How well planned? *If intervention adherence or fidelity was assessed, describe how and by whom, and if any strategies were used to maintain or improve fidelity, describe them.*	In the event of poor study adherence, the patient was invited to discuss it with the study investigator.
12. How well actual? *If intervention adherence or fidelity was assessed, describe the extent to which the intervention was delivered as planned.*	Most participants completed the study and intervention compliance was very high (94.4% in the active group and 90% in the sham group).

** Chantebel R, Chesneau A, Tavernier E, El-Hage W, Caille A. Completeness of descriptions of repetitive transcranial magnetic stimulation intervention: a systematic review of randomized controlled trials of rTMS in depression. J ECT 2019; 35(1):7–13.*

Supplemental Material 2. Results of linear mixed models for CAPS, PCL-5 and cognitive tests.

CAPS	**Estimate [95%CI]**	**p**
Intercept	79.44 [71.18 ; 87.71]	<.0001
Time, *months*	-8.17 [-12.28 ; -4.06]	0.0002
Treatment (110% HF rTMS *versus* 70% LF rTMS)	-0.64 [-12.62 ; 11.33]	0.91
Time by treatment interaction	-3.61 [-9.70 ; 2.47]	**0.24**

CAPS after adjustment on the use of selective-serotonin reuptake inhibitors at inclusion	**Estimate [95%CI]**	**p**
Intercept	74.80 [64.78 ; 84.82]	<.0001
Time, *months*	-8.16 [-12.26 ; -4.06]	0.0002
Treatment (110% HF rTMS *versus* 70% LF rTMS)	-1.11 [-12.80 ; 10.57]	0.85
Time by treatment interaction	-3.76 [-9.84 ; 2.31]	**0.22**

CAPS – Reexperiencing	**Estimate [95%CI]**	**p**

Intercept	24.84 [21.92 ; 27.77]	<.0001
Time, *months*	-3.14 [-4.63 ; -1.65]	<.0001
Treatment (110% HF rTMS *versus* 70% LF rTMS)	-0.13 [-4.36 ; 4.11]	0.95
Time by treatment interaction	-0.52 [-2.72 ; 1.67]	0.64

CAPS – Avoidance	**estimate [95%CI]**	**p**
Intercept	30.65 [26.51 ; 34.79]	<.0001
Time, *months*	-2.86 [-4.59 ; -1.14]	0.001
Treatment (110% HF rTMS *versus* 70% LF rTMS)	-2.12 [-8.12 ; 3.88]	0.48
Time by treatment interaction	-1.48 [-4.04 ; 1.06]	0.25

CAPS – Hyperarousal	**estimate [95%CI]**	**p**
Intercept	23.96 [21.14 ; 26.78]	<.0001
Time, *months*	-2.11 [-3.55 ; -0.67]	0.005
Treatment (110% HF rTMS *versus* 70% LF rTMS)	1.64 [-2.45 ; 5.73]	0.43
Time by treatment interaction	-1.59 [-3.73 ; 0.54]	0.14

PCL-5	**Estimate [95%CI]**	**p**
Intercept	51.95 [46.39 ; 57.51]	<.0001

Time, *months*	-4.30 [-7.03 ; -1.58]	0.002
Treatment (110% HF rTMS *versus* 70% LF rTMS)	-0.61 [-8.67 ; 7.44]	0.88
Time by treatment interaction	-2.01 [-6.00 ; 1.96]	0.32

PCL-5 – Reexperiencing	**Estimate [95%CI]**	**p**
Intercept	14.03 [12.23 ; 15.82]	<.0001
Time, *months*	-1.67 [-2.45 ; -0.89]	<.0001
Treatment (110% HF rTMS *versus* 70% LF rTMS)	-0.82 [-3.42 ; 1.79]	0.54
Time by treatment interaction	-0.006 [-1.15 ; 1.14]	0.99

PCL-5 – Avoidance	**estimate [95%CI]**	**p**
Intercept	5.75 [4.86 ; 6.65]	<.0001
Time, *months*	-0.43 [-0.80 ; -0.05]	0.03
Treatment (110% HF rTMS *versus* 70% LF rTMS)	-0.002 [-1.30 ; 1.30]	0.99
Time by treatment interaction	-0.14 [-0.69 ; 0.40]	0.61

PCL-5 – Negative alterations in cognitions and mood	**Estimate [95%CI]**	**p**
Intercept	17.50 [15.06 ; 19.94]	<.0001
Time, *months*	-1.16 [-2.21 ; -0.11]	0.03

Treatment (110% HF rTMS *versus* 70% LF rTMS)	-0.46 [-4.00 ; 3.08]	0.80
Time by treatment interaction	-0.96 [-2.50 ; 0.56]	0.21

PCL-5 – Hyperarousal	**estimate [95%CI]**	**p**
Intercept	14.69 [12.70 ; 16.68]	<.0001
Time, *months*	-1.01 [-1.92 ; -0.11]	0.028
Treatment (110% HF rTMS *versus* 70% LF rTMS)	0.64 [-2.25 ; 3.52]	0.66
Time by treatment interaction	-0.94 [-2.26 ; 0.38]	0.16

HAM-D	**Estimate [95%CI]**	**p**
Intercept	16.23 [13.77 ; 18.70]	<.0001
Time, *months*	-1.01 [-2.18 ; 0.16]	0.09
Treatment (110% HF rTMS *versus* 70% LF rTMS)	1.66 [-1.92 ; 5.23]	0.36
Time by treatment interaction	-1.40 [-3.11 ; 0.31]	0.11

HAM-A	**Estimate [95%CI]**	**p**
Intercept	21.94 [18.24 ; 25.64]	<.0001
Time, *months*	-0.96 [-2.65 ; 0.72]	0.26
Treatment (110% HF rTMS *versus* 70% LF rTMS)	1.18 [-4.18 ; 6.55]	0.66
Time by treatment interaction	-1.65 [-4.12 ; 0.82]	0.19

Working memory	**Estimate [95%CI]**	**p**
Intercept	91.64 [85.34 ; 97.93]	<.0001
Time, *months*	1.03 [-0.17 ; 2.24]	0.09
Treatment (110% HF rTMS *versus* 70% LF rTMS)	3.03 [-6.01 ; 12.08]	0.51
Time by treatment interaction	-0.53 [-2.34 ; 1.27]	0.55

Stroop 3	**Estimate [95%CI]**	**p**
Intercept	45.74 [39.59 ; 51.89]	<.0001
Time, *months*	1.38 [-1.53 ; 4.29]	0.35
Treatment (110% HF rTMS *versus* 70% LF rTMS)	1.23 [-7.70 ; 10.16]	0.79
Time by treatment interaction	-2.40 [-6.69 ; 1.88]	0.27

Trail making test	**Estimate [95%CI]**	**p**
Intercept	49.01 [32.26 ; 65.75]	<.0001
Time, *months*	-1.75 [-6.50 ; 2.98]	0.4635
Treatment (110% HF rTMS *versus* 70% LF rTMS)	7.28 [-17.00 ; 31.57]	0.5529
Time by treatment interaction	-0.76 [-7.80 ; 6.27]	0.8294

Processing speed	**Estimate [95%CI]**	**p**

Intercept	94.62 [85.62 ; 103.63]	<.0001
Time, *months*	2.29 [0.89 ; 3.69]	0.0016
Treatment (110% HF rTMS *versus* 70% LF rTMS)	3.34 [-9.56 ; 16.25]	0.6077
Time by treatment interaction	1.13 [-0.94 ; 3.21]	0.2809

DISCUSSION GÉNÉRALE

Le traitement du trouble de stress post-traumatique représente un enjeu de santé majeur, de par sa prévalence dans la population générale (*cf.* partie 1), et sa symptomatologie envahissante et invalidante (*cf.* partie 1). L'enfant représente une population particulièrement sensible au trouble de stress post-traumatique. On estime qu'il s'agit de la première atteinte psychotraumatique apparaissant après un vécu traumatogène, avec une prévalence évaluée à 20-50 % (Hornor, 2013). En regard du modèle d'Ehlers et Clark (2002), nous pouvons nous interroger sur la prévalence du développement du TSPT chez l'enfant, du point de vue développemental. En effet, si la mémoire épisodique émerge vers 3 ans chez l'enfant, la mémoire autobiographique, faisant appel à des processus plus complexes, nécessite une maturité cérébrale, et émerge de manière plus tardive (Nelson & Fivush, 2004). Selon la théorie d'Ehlers et Clark (2002), nous pouvons retrouver des éléments explicatifs complémentaires à la théorie de la double représentation. Le système dirigé par les données semblerait plus accessible en tant que modalité de traitement de l'information en regard de l'immaturité cérébrale de l'enfant. Le système dirigé par les données repose sur un registre plus sensoriel, modalité privilégiée chez l'enfant. La maturité cognitive de l'enfant ne permettant pas un bon traitement par le système dirigé par les concepts, le passage en mémoire autobiographique s'effectue avec une trace émotionnelle plus importante qu'avec un traitement réparti entre système dirigé par les données et système dirigé par les concepts.

Si les traitements à l'étude dans le cadre des monothérapies ont été nombreux (cf. partie 4), les thérapies de potentialisation représentent aujourd'hui une piste thérapeutique intéressante afin de dépasser les limites des prises en charge actuelles. L'objectif de la première étude de cette thèse était d'évaluer l'efficacité de la thérapie de reconsolidation sur les traumatismes de guerre auprès d'une population jeune. C'est une étude préliminaire consistant à évaluer l'intérêt de la thérapie de reconsolidation dans le TSPT infanto-juvénile et sur les comorbidités du

TSPT, à savoir l'anxiété et la dépression. Elle vise à envisager un traitement efficace et sécure pour prendre en charge le psychotrauma chez l'enfant.

Le terrain particulier d'un contexte géopolitique instable concerne un nombre important de personnes souffrant de TSPT sévère. Les recherches sur le psychotrauma dans les contextes géopolitiques précaires permettent également d'étudier la faisabilité des formations nécessaires à la réalisation du protocole. La thérapie de reconsolidation est intéressante en ce sens, car elle permet de former en un minimum de temps (3 jours de formation sont requis pour se former à la méthode « Brunet ») le plus grand nombre d'intervenants en santé mentale. La facilité d'accès à la méthode est un élément d'autant plus intéressant pour l'application de la thérapie de reconsolidation, notamment dans les contextes humanitaires.

Les essais cliniques en phase III réalisés dans des contextes géopolitiques précaires permettent enfin la production d'éléments de connaissance indispensables en vue d'une possible généralisation dans l'application de la méthode au profit des intervenants en santé mentale dans les contextes difficiles (guerres, catastrophes naturelles…). Elles permettent également d'éprouver une méthode aux vues des adaptations nécessaires au contexte de réalisation de celle-ci. Finalement, les résultats obtenus dans le cadre de notre protocole restent proches de ceux obtenus dans un autre contexte et avec une population adulte (Brunet, 2018), ce qui montre une solidité du protocole à l'épreuve des variations environnementales et interindividuelles.

Dans la 1ère étude, la réduction des symptômes de TSPT a été significative dans les différentes dimensions traumatiques qui ont été évaluées chez les sujets ayant suivi le protocole. La limite principale de cette étude réside dans le choix méthodologique de ne pas inclure de groupe placebo au profit de l'aspect éthique, et de ce fait, de diminuer la force de l'étude réalisée. Cette étude apparaît comme la première utilisation de la thérapie de reconsolidation sur une population infantile souffrant de trouble de stress post-traumatique. De ce fait, il est

nécessaire de la répliquer dans différents contextes, afin de comparer les résultats. Plusieurs études sur la thérapie de reconsolidation appliquée aux enfants sont en cours, et les résultats nous permettront de nouveaux éclairages quant à l'intérêt de la thérapie de reconsolidation appliquée aux enfants souffrants de TSPT. Au cours de cette première étude, nous n'avons pas pu évaluer les différents registres de mémoires des enfants. L'inclusion de ce paramètre lors d'études ultérieures permettrait un rapprochement intéressant entre les modèles théoriques et l'épidémiologie de psychotrauma chez l'enfant.

L'objectif de la seconde étude était d'évaluer l'efficacité de l'exposition au récit traumatique sous rTMS dans une population adulte souffrant d'un TSPT résistant. Au regard de la littérature, il nous a semblé pertinent de privilégier une modulation de l'activité cérébrale du cortex pré-frontal dorso latéral droit (CPFDLD) avec une fréquence à 10 Hz et une évaluation des effets thérapeutiques à 1 mois et à 3 mois du début des séances de rTMS avec exposition au script traumatique personnel, en comparaison à un groupe contrôle. Elle permettait également d'évaluer l'intérêt de cette potentialisation sur les symptômes du TSPT et des comorbidités d'anxiété et de dépression.

Les résultats n'ont pas permis d'aller dans le sens des études préliminaires (Gouveia et al., 2020). Même si une amélioration a pu être observée, celle-ci a été également remarquée dans le groupe contrôle (stimulation Sham), nous n'avons donc pas retrouvé de différence significative entre les deux groupes. Ainsi, nous n'avons pas pu conclure à une amélioration significative des symptômes post-traumatiques via la stimulation rTMS à 10 Hertz. Il est néanmoins nécessaire de répliquer cette étude, puisqu'elle ne semble pas aller dans le sens des études préliminaires qui ont pu observer des résultats différents, probablement à cause d'un échantillon trop faible.

Les deux études réalisées ont permis de s'intéresser respectivement à deux types de thérapie de potentialisation, la thérapie de reconsolidation, et la thérapie d'exposition avec

rTMS. Elles nous permettent donc de conclure vers l'importance de poursuivre les investigations afin de confirmer nos résultats, et ainsi de proposer des solutions efficaces et novatrices aux personnes souffrant de TSPT. Dans le cadre de notre première étude, il s'agirait notamment d'inclure des groupes contrôle, voire de développer des protocoles dans différentes conditions environnementales nous permettant d'évaluer l'étendue des bénéfices de l'effet de la potentialisation de la thérapie de reconsolidation dans le cadre du TSPT infantile. Nous pourrions alors considérer, sous réserve des études postérieures, de nouvelles formes de thérapies de potentialisation (p. ex: exposition en réalité virtuelle sous propranolol, exposition au récit traumatique sous tDCS) comme jugée non optimale dans la réduction des symptômes traumatiques. La plasticité cérébrale montre une fois de plus la capacité de notre cerveau à s'adapter. L'apport de l'exposition nous permet la remise en mémoire de travail du souvenir traumatique afin de pouvoir le retravailler. Une fois cette étape réalisée, l'approche de potentialisation choisie nous permet de le retravailler sur différentes structures (cortex préfrontal pour la rTMS versus hippocampe dans la thérapie de reconsolidation).

Poursuivre ces études nous permettrait de confronter et valoriser les résultats obtenus (effets de la potentialisation des thérapies pour aider les individus souffrant de TSPT), et les amener progressivement vers une certaine résilience afin de les aider à poursuivre leur vie, à se construire, en étant impacté le moins possible par les souvenirs du traumatisme (en les aidant à détacher le contenu émotionnel de leur souvenir traumatique). Les traitements actuels visent le même objectif : se souvenir avec plus de détachement, comme d'un mauvais souvenir, de l'expérience traumatique, sans réaction neurovégétative exagérée. Finalement, il s'agira de transformer un traumatisme en mauvais souvenir autant que cela soit possible, en soulageant au maximum la souffrance ressentie.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Bien que les évolutions en imagerie médicale nous aient permis de véritables avancées dans la compréhension des structures incriminées dans le trouble de stress post-traumatique, les thérapies actuelles présentent des limites importantes (taux de rechute élevé post-TCC, contre-indication médicamenteuse, effets indésirables, échecs thérapeutiques…). Ainsi, afin de potentialiser les effets des traitements, il est nécessaire d'évaluer l'efficacité des méthodes combinées ; d'une part parce qu'en ciblant les différentes structures cérébrales impliquées dans le TSPT de manière simultanée, nous pouvons espérer des meilleurs résultats que dans le cadre d'une monothérapie, d'autre part afin de proposer différentes méthodes en cas de contre-indication, ou d'échec thérapeutique d'une méthode donnée.

Les perspectives d'évolution des thérapies de potentialisation résident en l'apport des connaissances nouvelles dans le fonctionnement de ces dernières, et dans l'évaluation de leur efficacité. Dans un second temps, l'optimisation des thérapies de potentialisation peut être envisagée en modulant les protocoles existants, afin de maximiser l'effet des nouvelles thérapies proposées.

BIBLIOGRAPHIE

Ahmadizadeh, M. J., Rezaei, M., & Fitzgerald, P. B. (2019). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A randomized, double-blinded, controlled trial. *Brain Research Bulletin, 153*, 273-278. http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2019.09.011

Akbarian, F., Bajoghli, H., Haghighi, M., Kalak, N., Holsboer-Trachsler, E., & Brand, S. (2015). The effectiveness of cognitive behavioral therapy with respect to psychological symptoms and recovering autobiographical memory in patients suffering from post-traumatic stress disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment, 11*, 395–404. https://doi.org/10.2147/NDT.S79581

American Psychiatric Association, & Committee on Nomenclature and Statistics. (1952). *Diagnostic and statistical manual: mental disorders*. American Psychiatric Association.

Asthana, M., Nueckel, K., Mühlberger, A., Neueder, D., Polak, T., Domschke, K., Deckert, J., & Herrmann, M. (2013). Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Consolidation of Fear Memory. *Frontiers in Psychiatry*, 4. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2013.00107

Aupperle, R. L., Allard, C. B., Grimes, E. M., Simmons, A. N., Flagan, T., Behrooznia, M., et al. (2012a). Dorsolateral prefrontal cortex activation during emotional anticipation and neuropsychological performance in posttraumatic stress disorder. Arch. Gen. Psychiatry 69, 360–371.

Aurora, R.N., Zak, R.S., Auerbach, S.H., et al. (2010). Best practice guide for the treatment of nightmare disorder in adults. *J Clin Sleep Med, 6(4)*, 389–401 [PubMed: 20726290]

Auxéméry, Y. (2018). 'Post-Traumatic Psychiatric Disorders: PTSD Is Not the Only Diagnosis'. *La Presse Médicale, 47* (5), 423-30. http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.12.006

Belleau, E. L., Treadway, M. T., et Diego A. Pizzagalli, D. A. (2019). The Impact of Stress and Major Depressive Disorder on Hippocampal and Medial Prefrontal Cortex Morphology. *Biological psychiatry, 85*(6), 443-53. http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.09.031

Berger W., Mendlowicz M. V., Marques-Portella C., et al. (2009). Pharmacologic alternatives to Antidepressants in posttraumatic stress disorder: a systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 33(2):169–180. [PubMed: 19141307]

Berlant, J. (2006). Topiramate as a Therapy for Chronic Posttraumatic Stress Disorder. *Psychiatry (Edgmont), 3*(3), 40-45.

Berlin, H. A. (2007). Antiepileptic Drugs for the Treatment of Post-Traumatic Stress Disorder. *Current Psychiatry Reports, 9*(4), 291-300. http://dx.doi.org/10.1007/s11920-007-0035-5

Bisson, J. I., Berliner, L., Cloitre, M., Forbes, D., Jensen, T. K., Lewis, C.,… Shapiro, F. (2019). The international society for traumatic stress studies new guidelines for the prevention and treatment of posttraumatic stress disorder: Methodology and development process. *Journal of Traumatic Stress, 32*(4), 475–483.

Boriello, C. (2019). *Etude de l'impact du protocole" Paris Mémoire Vive" chez des victimes souffrant de Trouble de Stress Post Traumatique: traitement par blocage de la reconsolidation mnésique ou thérapie d'exposition* (Doctoral dissertation).

Bouchez, A., Clavie, R., et Esmieu, S. (2014). Les interactions entre les différentes composantes du traumatisme psychique et les conduites d'assuétudes. *Psychotropes, 20*, 97-109. https://doi.org/10.3917/psyt.204.0097

Bradley, R., Greene, J., Russ, E., Dutra, L., & Westen, D. (2005). A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *American journal of Psychiatry, 162*(2), 214-227. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15677582/

Bremner, J. D. (2006). Traumatic stress: effects on the brain. *Dialogues in clinical neuroscience, 8*(4), 445 – 461. https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/jbremner

Brewin, C. R., Dalgleish, T., & Joseph, S. (1996). A dual representation theory of posttraumatic stress disorder. *Psychological Review, 103,* 670–686.

Brewin, C. R., & Holmes, E. A. (2003). Psychological theories of posttraumatic stress disorder. *Clinical Psychology Review, 23*(3), 339–376. https://doi.org/10.1016/S0272-7358(03)00033-3

Brophy, M. H. (1991). Cyproheptadine for Combat Nightmares in Post-Traumatic Stress Disorder and Dream Anxiety Disorder. *Military Medicine, 156*(2), 100-101.

Brunet, A., Orr, S. P., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K., & Pitman, R. K. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric*

Brunet, A., Saumier, D., Liu, A., Streiner, D. L., Tremblay, J., & Pitman, R. K. (2018). Reduction of PTSD Symptoms With Pre-Reactivation Propranolol Therapy: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry, 175(5),* 427-433. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17050481

Brunet, A., Poundja, J., Tremblay, J., Bui, É, Thomas, É, Orr, S. P.,. . . Pitman, R. K. (2011). Trauma Reactivation Under the Influence of Propranolol Decreases Posttraumatic Stress Symptoms and Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 31(4)*, 547-550. doi:10.1097/jcp.0b013e318222f360

Brunet, A., Thomas, E., Saumier, D., Ashbaugh, A. R., Azzoug, A., Pitman, R. K., Orr, S. P., Tremblay, J. (2014). Trauma reactivation plus propranolol is associated with durably low physiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery. *Can J Psychiatry, 59*(4), 228-232. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4079131/

Clark, C.; Cole, J.; Winter, C.; Williams, K.; Grammer, G. (2015). A review of transcranial magnetic stimulation as a treatment for post-traumatic stress disorder. *Curr. Psychiatry Rep*. 17, 83.

Cohen, H., Kaplan, Z., Koresh, O., Matar, M. A., Geva, A.B., et Zohar, J. (2011). Early Post-Stressor Intervention with Propranolol Is Ineffective in Preventing Posttraumatic Stress Responses in an Animal Model for PTSD. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology, 21*(3), 230-40. http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.11.011

Cohen, H., Kaplan, Z., Kotler, M., Kouperman, I., Moisa, R., Grisaru, N. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry, 161*(3), 515-24. http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.161.3.515

Crocq, L. (2012). *Seize leçons sur le trauma*. Odile Jacob.

Davidson, J. R. T. (2016). Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder: going beyond the guidelines. *BJPsych Open, 2*(6), 16-18. http://dx.doi.org/10.1192/bjpo.bp.116.003707

Davidson, J. R. T. (2003). Treatment of posttraumatic stress disorder: the impact of paroxetine. *Psychopharmacol Bull., 37*(1), 76-88.

Dayan, J., Rauchs, G., & Guillery-Girard, B. (2016). Rhythms dysregulation: A new perspective for understanding PTSD. *Journal of Physiology-Paris, vol.110,* issue 4, Part B, 453-460. https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2017.01.004

Dégeilh, F., Viard, A., Dayan, J., Guénolé, F., Egler, P., Baleyte, J., Eustache, F. & Guillery-Girard, B. (2013). Altérations mnésiques dans l'état de stress post-traumatique : résultats comportementaux et neuro-imagerie. *Revue de neuropsychologie, 5*, 45-55. https://doi.org/10.3917/rne.051.0045

Dégeilh, F., Viard, A., Dayan, J., Guénolé, F., Egler, P., Baleyte, J., Eustache, F. & Donovan, Elise. (2010). Propranolol Use in the Prevention and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder in Military Veterans: Forgetting Therapy Revisited. *Perspectives in Biology and Medicine, 53(1)*, 61-74. https://doi.org/10.1353/pbm.0.0140

Ducrocq, F., Vaiva, G. (2013). Traumatisme psychique et état de stress post-traumatique : de la prévention au traitement pharmacologique. *La Lettre du Psychiatre, vol. IX*, n° 3.

Dyregrov, K., & Dyregrov, A. (2005). Siblings after suicide: The forgotten bereaved. *Suicide and Life-Threatening Behavior, 35(6),* 714–724. https://doi.org/10.1521/suli.2005.35.6.714

Dyregrov, A., & Yule, W. (2006). A review of PTSD in children. *Child and Adolescent Mental Health, 11*(4), 176-184.

El-Hage, W. (2018). Prise en charge des troubles post-traumatiques. *Rhizome, n° 69-70(3),* 10-11.

Alonso J, Ferrer M, Romera B, Vilagut G, Angermeyer M, Bernert S, Brugha TS, Taub N, McColgen Z, de Girolamo G, Polidori G, Mazzi F, De Graaf R, Vollebergh WA, Buist-Bowman MA, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Palacín C, Autonell J, Katz SJ, Kessler RC, Kovess V, Lépine JP, Arbabzadeh-Bouchez S, Ormel J, Bruffaerts R. The European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD/MHEDEA 2000) project: rationale and methods. Int J Methods Psychiatr Res. 2002;11(2):55-67. doi: 10.1002/mpr.123. Erratum in: Int J Methods Psychiatr Res. 2003;12(3):165. PMID: 12459795; PMCID: PMC6878514.

Feduccia, A. A., Mithoefer, M. C. (2018). MDMA-Assisted Psychotherapy for PTSD: Are Memory Reconsolidation and Fear Extinction Underlying Mechanisms? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 84 (PtA)*, 221-28. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.003

Fitzgerald, J. M., DiGangi, J. A., & Phan, K. L. (2018). Functional Neuroanatomy of Emotion and Its Regulation in PTSD. https:/www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5944863/

Foa, E. B., Davidson, J. R. T., Frances, A., Culpepper, L., Ross, R., et Ross, D. (1999). The expert consensus guideline series: Treatment of posttraumatic stress disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry, 60* (Suppl 16), 4-76.

Foa, E. B., Rothbaum, B. O., Riggs, D. S., et Murdock, T. B. (1991). Treatment of posttraumatic stress disorder in rape victims: A comparison between cognitive-behavioral procedures and counseling. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 59* (5), 715-723.

Francesco, S. (s. d.). Alpha-bloquants. https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/alpha-bloquants

Fujiwara, T., Ushiba, J., & Soekadar, S. R. (2019). Neurorehabilitation: Neural plasticity and functional recovery 2018. *Neural plasticity, 2019*, [7812148]. https://doi.org/10.1155/2019/7812148

Gamma, A., Buck, A., Berthold, T., Hell, D., Vollenweider, F. X. (2000). 3,4-Methylene-dioxymethamphetamine (MDMA) Modulates Cortical and Limbic Brain Activity as Measured by [H(2)(15)O]-PET in Healthy Humans. *Neuropsychopharmacology, 23* (4), 388-395. https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00130-5

Garakani, A., Murrough, J. W., Freire, R. C., Thom, R. P., Larkin, K., Buono, F. D., Iosifescu, D. V. (2021). Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Focus, 19* (2), 222-242. https://doi.org/10.1176/appi.focus.19203

George, M. S., Nahas, Z., Molloy, M., Speer, A. M., Oliver, N. C., Li, X. B., ... & Ballenger, J. C. (2000). A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biological psychiatry*, *48* (10), 962-970. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(00)01048-9

Georgopoulos, A.P., Tan, H.-R.M., Lewis, S.M., Leuthold, A.C., Winskowski, A.M., Lynch, J.K., Engdahl, B. The synchronous neural interactions test as a functional neuromarker for post-traumatic stress disorder (PTSD): a robust classification method based on the bootstrap. J. Neural Eng., 7 (2010), p. 16011

Ghetti, S., & Angelini, L. (2008). The development of recollection and familiarity in childhood and adolescence: evidence from the dual-process signal detection model. *Child Development, 79*, 339-358.

Godard-Wittmer, R. (2013). La prévention des symptômes d'intrusions traumatiques : une approche cognitive. Psychologie. Université de Lorraine.

Guillery-Girard, B. (2013). Altérations mnésiques dans l'état de stress post-traumatique : résultats comportementaux et neuro-imagerie. *Revue de neuropsychologie*, *5*, 45-55. https://doi.org/10.3917/rne.051.0045

Guillery-Girard, B., Clochon, P., Giffard, A. , Egler, P.J., Baleyte, J.M., Dayan, J. (2013). "Disorganized in time": impact of bottom-up and top-down negative emotion generation on memory formation among healthy and traumatized adolescents. J. Physiol.-Paris, 107 (4), pp. 247-254.

Halligan, S. L., Clark, D. M., & Ehlers, A. (2002). Cognitive processing, memory, and the development of PTSD symptoms: two experimental analogue studies. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, *33*, 73-89.

Hamner, M. B., Brodrick, P. S., & Labbate, L. A. (2001). Gabapentin in PTSD: a retrospective, clinical series of adjunctive therapy. *Annals of clinical psychiatry: official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, *13*(3), 141–146. https://doi.org/10.1023/a:1012281424057

Harris, D. S., Baggott, M., Mendelson, J. H., Mendelson, J. E., & Jones, R. T. (2002). Subjective and hormonal effects of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology*, *162*(4), 396-405.

https://doi.org/10.1007/s00213-002-1131-1

Haute Autorité de Santé, (2020, novembre, 6). Évaluation et prise en charge des syndromes psychotraumatiques - Enfants et adultes - Note de cadrage. (n.d.).

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3215922/fr/evaluation-et-prise-en-charge-des-syndromes-psychotraumatiques-enfants-et-adultes-note-de-cadrage

Haute Autorité de Santé. (2021, juin). Affections psychiatriques de longue durée - Troubles anxieux graves.

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf

Hayes, J. P., Hayes, S. M., & Mikedis, A. M. (2012). Quantitative meta-analysis of neural activity in posttraumatic stress disorder. *Biol Mood Anxiety Disord*, *2*. https://doi.org/10.1186/2045-5380-2-9

Hayne, H., and Jack, F. (2011). Childhood amnesia. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci, 2*, 136–145.

Hellawell, S., & Brewin, C. (2002). A comparison of flashbacks and ordinary autobiographical memories of trauma: Cognitive resources and behavioral observations. *Behavior Research and Therapy, 40*, 1139–1152.

Herodote. (1989). *L'enquête,* in Hérodote-Thucydide. Œuvres complètes. Gallimard.

Herman J.L. (1992). Complex PTSD: A syndrome in survivors of prolonged and repeated trauma, *Journal of Traumatic Stress*, *5*, 3, 377–391.

Hornor, G. (2013). Posttraumatic Stress Disorder. Journal of Pediatric Health Care, 27(3). doi:10.1016/j.pedhc.2012.07.020

Hoskins M, Pearce J, Bethell A, Dankova L, Barbui C, Tol WA, et al. (2015). Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry, 206* (2):93-100

Isserles, M., Shalev, A. Y., Roth, Y., Peri, T., Kutz, I., Zlotnick, E., & Zangen, A. (2013). Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder – a pilot study. *Brain stimulation, 6* (3), 377-383. https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.07.008

Jerome, L., Feduccia, A. A., Wang, J. B., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., & Doblin, R. (2020). Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. *Psychopharmacology*, *237*(8), 2485–2497. https://doi.org/10.1007/s00213-020-05548-2

Josse, É. (2017). Histoire du psychotraumatisme. In: C. Tarquinio, M. Brennsthul, H. Dellucci, M. Iracane-Coste, J. Rydberg, M. Silvestre & E. Zimmerman (Dir), *Pratique de la psychothérapie EMDR* (pp. 189-196). Dunod.

Kan, R. L., Zhang, B. B., Zhang, J. J., & Kranz, G. S. (2020). Non-invasive brain stimulation for posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Translational psychiatry, 10* (1), 1-12. https://doi.org/10.1038/s41398-020-0851-5

Karsen, E. F.; Watts, B. V.; Holtzheimer, P. E. (2014). Review of the effectiveness of transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder. *Brain Stimul, 7,* 151–157.

Kelly, P. (2012). Posttraumatic stress disorder. *Pediatrics in review, 33*(8), 382–383. https://doi.org/10.1542/pir.33-8-382

Kerbage, H., Richa, S. (2013). Non-Antidepressant long-term treatment in post-traumatic stress disorder (PTSD). *Curr Clin Pharmacol*. [PubMed: 23438728]

Kessler, R. C. (2000). Posttraumatic Stress Disorder: The Burden to the Individual and to Society. *The Journal of Clinical Psychiatry, 61* (suppl 5), 4-12.

Kindt, M., Van den Hout, M., Arntz A., & Drost J. (2008). The influence of data-driven versus conceptually-driven processing on the development of PTSDlike symptoms. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry, 39*, 546–557.

Kolassa, I.T., Wienbruch, C., Neuner, F., Schauer, M., Ruf, M., Odenwald, M., Elbert, T. (2008). Altered oscillatory brain dynamics after repeated traumatic stress BMC *Psychiatry, 7*, p. 56

Kuo, M.F., Paulus, W., Nitsche, M.A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *Neuroimage, 15*, 948–960.

Larkin, B., McGinnis, J. P., Snyder, R. I., Storch, E. A., Goodman, W. K., Ashwin Viswanathan, A., et Sheth, S.A. (2020). Neurostimulation for Treatment-Resistant Posttraumatic Stress Disorder: An Update on Neurocircuitry and Therapeutic Targets. *Journal of Neurosurgery*, *134* (6) 1715-1723. https://doi.org/10.3171/2020.4.JNS2061

Lebigot, F. (2011). *Le traumatisme psychique*. Fabert.

Levasseur-Moreau, J. (2018). *L'utilisation de la stimulation cérébrale non invasive pour réduire les symptômes de stress post-traumatique chez les militaires*. [Thèse de doctorat, Université de Laval, Québec, Canada]. http://hdl.handle.net/20.500.11794/29638

Leong, K., Chan, P., Ong, L., Zwicker, A., Willan, S., Lam, R. W., & McGirr, A. (2020). A randomized sham-controlled trial of 1-Hz and 10-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the right dorsolateral prefrontal cortex in civilian post-traumatic stress disorder: Un essai randomisé contrôlé simulé de stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) de 1 Hz et 10 Hz du cortex préfrontal dorsolatéral droit dans le trouble de stress post-traumatique chez des civils. *The Canadian Journal of Psychiatry, 65*(11), 770-778. https://doi.org/10.1177/0706743720923064

Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain: a journal of neurology*, *125*(Pt 10), 2238–2247. https://doi.org/10.1093/brain/awf238

L'intelligence médicale au service du soin (s.d.). *VIDAL*. Consulté le 27 janvier 2021. https://www.vidal.fr/

Looff, D., Grimley, P., Kuller, F., Martin, A., & Shonfield, L. (1995). Carbamazepine for PTSD. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *34* (6), 703 – 704. https://doi.org/10.1097/00004583-199506000-00008

Maheu, F. S., & Lupien, S. J. (2003). La mémoire aux prises avec les émotions et le stress : un impact nécessairement dommageable ? [Memory in the grip of emotions and stress: a necessarily harmful impact?]. *Medecine sciences: M/S, 19* (1), 118–124. https://doi.org/10.1051/medsci/2003191118

Marin, M. F., Camprodon, J. A., Dougherty, D. D., & Milad, M. R. (2014). Device-based brain stimulation to augment fear extinction: Implications for PTSD treatment and beyond. *Depression and anxiety*, *31*(4), 269-278. https://doi.org/10.1002/da.22252

McCann, U.D.; Kimbrell, T.A.; Morgan, C.M.; Anderson, T.; Geraci, M.; Benson, B.E.; Wassermann, E.M.; Willis, M.W.; Post, R.M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1998, 55, 276–279

McEwen, B.S. Protection and damage from acute and chronic stress: allostasis and allostatic overload and relevance to the pathophysiology of psychiatric discordes Ann. *N. Y. Acad. Sci., 1032* (1) (2004), pp. 1-7.

Durand-Roger, J., Brousse, G, Bourguet, D., Boute Makota, V., Geneste, J., Llorca, P. M., Schmidt, J. (2007). Étude rétrospective des facteurs de risque et des facteurs prédictifs de la survenue d'un PTSD. *Journal Européen des Urgences, 1262* (1001), 1-99. http://dx.doi.org/10.1016/j.jeur.2007.03.036

Scharbach, H. (2018). Syndrome de stress post-traumatique et B-Bloquants. *Annales médico-psychologiques, 5965* (5), 429-540. http://dx.doi.org/10.1016/j.amp.2018.03.007

McGirr, A., Devoe, D. J., Raedler, A., Debert, C. T., Ismail, Z., & Berlim, M. T. (2021). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Post-traumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Network Meta-analysis: La Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive Pour le Traitement du Trouble de Stress Post-Traumatique : Une Revue Systématique et une Méta-Analyse en Réseau. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie, 66* (9), 763 – 773. https://doi.org/10.1177/0706743720982432

Metzner, R., et Adamson, S. (2001). Using MDMA in healing, psychotherapy and spiritual practice. In J. Holland (Eds.), *Ecstasy: A Complete Guide: A Comprehensive Look at the Risks and Benefits of MDMA* (182–207). Rochester, VT: Inner Traditions.

Mishkin, M., Suzuki, W.A., Gadian, D.G., and VarghaKhadem, F. (1997). Hierarchical organization of cognitive memory. *Philos Trans R Soc Lond B, Biol Sci, 352*, 1461–1467.

Mitchell, J.M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A., et al. (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine, 27*, 1025–1033. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3

Mithoefer, M. C., Feduccia, A. A., Jerome, L., Mithoefer, A., Wagner, M., Walsh, Z., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., & Doblin, R. (2019). MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology*, *236* (9), 2735–2745. https://doi.org/10.1007/s00213-019-05249-5

MDMA is effective for treating PTSD, long-term efficacy data shows. (2020, juin 15). *Clinical Trials Arena*. Consulté le 25 janvier 2021. https://www.clinicaltrialsarena.com/comment/mdma-ptsd-treatment

Molenda, S. (2009). Approche cognitive du trouble de stress post-traumatique : intégration mnésique et symptomatologie (Thèse de doctorat, Université Lettre et Sciences Humaines Charles de Gaulle, Lille 3).

Morgan, L. (2020). MDMA-assisted psychotherapy for people diagnosed with treatment-resistant PTSD: what it is and what it isn't. *Annals of General Psychiatry*, *19*(1), 1-7. https://doi.org/10.1186/s12991-020-00283-6

Mula, M., Pini, S., & Cassano, G. B. (2007). The role of anticonvulsant drugs in anxiety disorders: a critical review of the evidence. *Journal of clinical psychopharmacology*, *27*(3), 263–272. https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e318059361a

Muravieva, E. V., & Alberini, C. M. (2010). Limited efficacy of propranolol on the reconsolidation of fear memories. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *17* (6), 306–313. https://doi.org/10.1101/lm.1794710

Murrough, J. W., Abdallah, C. G., Anticevic, A., Collins, K. A., Geha, P., Averill, L. A., Schwartz, J., DeWilde, K. E., Averill, C., Jia-Wei Yang, G., Wong, E., Tang, C. Y., Krystal, J. H., Iosifescu, D. V., & Charney, D. S. (2016). Reduced global functional connectivity of the medial prefrontal cortex in major depressive disorder. *Human brain mapping*, *37* (9), 3214 – 3223. https://doi.org/10.1002/hbm.23235

Nelson, K., & Fivush, R. (2004). The emergence of autobiographical memory: A social cultural developmental theory. *Psychological Review*, *111*, 486-511.

Nirmalani-Gandhy, A., Sanchez, D., & Catalano, G. (2015). Terazosin for the treatment of trauma-related nightmares: a report of 4 cases. *Clinical neuropharmacology*, *38* (3), 109–111. https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000077

Nugent, N. R., Christopher, N. C., Crow, J. P., Browne, L., Ostrowski, S., & Delahanty, D. L. (2010). The efficacy of early propranolol administration at reducing PTSD symptoms in pediatric injury patients: a pilot study. *Journal of traumatic stress*, *23* (2), 282–287. https://doi.org/10.1002/jts.20517

Nutt, D. (2019). Psychedelic drugs-a new era in psychiatry? *Dialogues in clinical neuroscience*, *21* (2), 139–147. https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.2/dnutt

Oehen, P., Traber, R., Widmer, V., & Schnyder, U. (2013). A randomized, controlled pilot study of MDMA (± 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for

treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *Journal of psychopharmacology (Oxford, England), 27* (1), 40 – 52. https://doi.org/10.1177/0269881112464827

Osuch, E. A., Bluhm, R. L., Williamson, P. C., Théberge, J., Densmore, M., & Neufeld, R. W. (2009). Brain activation to favorite music in healthy controls and depressed patients. *Neuroreport, 20* (13), 1204–1208. https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32832f4da3

Pacella, M. L., Hruska, B., & Delahanty, D. L. (2013). The physical health consequences of PTSD and PTSD symptoms: a meta-analytic review. *Journal of anxiety disorders, 27* (1), 33 – 46. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2012.08.004

Pae, C., Lim, H., Ajwani, N., Lee, C., & Patkar, A. A. (2007). Extended-release formulation of venlafaxine in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics, 7* (6), 603-615. doi:10.1586/14737175.7.6.603

Picard, L., Cousin, S., Guillery-Girard, B., Eustache, F., and Piolino, P. (2012). How Do the Different Components of Episodic Memory Develop? ? Role of Executive Functions and Short-Term Feature-Binding Abilities. *Child Dev, 83*, 1037–1050.

Piolino, P., Hisland, M., Ruffeveille, I., Matuszewski, V., Jambaqu´e, I., and Eustache, F (2007). Do schoolage children remember or know the personal past? *Conscious Cogn, 16*, 84–101.

Prazosin Oral : Uses, Side Effects, Interactions, Pictures, Warnings & Dosing. *WebMD*. Consulté le 26 janvier 2021. https://www.webmd.com/drugs/2/drug-8695/prazosin-oral/details

Rachid, F., Sentissi, O. (2014). Traitement de la dépression résistante : sécurité et efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne. *Revue Médicale Suisse, 0* (448), 2055-2060.

Raskind, M. A., Peterson, K., Williams, T., Hoff, D. J., Hart, K., Holmes, H., Homas, D., Hill, J., Daniels, C., Calohan, J., Millard, S. P., Rohde, K., O'Connell, J., Pritzl, D., Feiszli, K., Petrie, E. C., Gross, C., Mayer, C. L., Freed, M. C., … Peskind, E. R. (2013). A Trial of Prazosin for Combat Trauma PTSD With Nightmares in Active-Duty Soldiers Returned From Iraq and Afghanistan. *American Journal of Psychiatry, 170* (9), 1003-1010. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12081133

Reiff, C. M., & McDonald, W. M. (2021). MDMA-assisted psychotherapy for the treatment of PTSD. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil: 1999), 43* (2), 123 – 124. https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0020

Saba, G., Verdon, C. M., Januel, D., & Glikman, J. (2001). La stimulation magnétique trans-crânienne: applications en psychiatrie. *Perspectives psychiatriques (Paris), 40*(3), 229-235.

Sabouraud-Séguin, A. (2020). 21. Trouble de stress post-traumatique. Dans : Marianne Kédia éd., *Psychotraumatologie* (pp. 217-223). Paris : Dunod. https://doi-org.lama.univ-amu.fr/10.3917/dunod.kedia.2020.01.0217 »

Santé Mentale en Population Générale. Étude réalisée en France entre 1999 et 2003 sur plus de 35000 personnes de plus de 18 ans. https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/publications/etudes-et-resultats/troubles-mentaux-et-representations-de-la-sante-mentale-premiers

Sessa, B., Higbed, L., & Nutt, D. (2019). A Review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Assisted Psychotherapy. *Frontiers in psychiatry, 10*, 138. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00138

Shiner, B., Westgate, C. L., Bernardy, N. C., Schnurr, P. P., & Watts, B. V. (2017). Anticonvulsant Medication Use in Veterans With Posttraumatic Stress Disorder. *The Journal of clinical psychiatry, 78* (5), e545–e552. https://doi.org/10.4088/JCP.16m11031

Simon, P. Y., & Rousseau, P. F. (2017). Treatment of Post-Traumatic Stress Disorders with the Alpha-1 Adrenergic Antagonist Prazosin. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie, 62* (3), 186 – 198. https://doi.org/10.1177/0706743716659275

Srinivasan, A. V. (2019). Propranolol: A 50-Year Historical Perspective. *Annals of Indian Academy of Neurology, 22* (1), 21–26. https://doi.org/10.4103/aian.AIAN_201_18

Suris, A., & Lind, L. (2008). Military sexual trauma: a review of prevalence and associated health consequences in veterans. *Trauma, violence & abuse, 9* (4), 250–269. https://doi.org/10.1177/1524838008324419

Tapia, G., Clarys, D., El-Hage, W., & Isingrini, M. (2007). Les troubles cognitifs dans le Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) : Une revue de la littérature. *L'Année Psychologique, 107* (3), 489. https://doi:10.4074/s0003503307003065

Thibaut, A., Bruno, M.-A., Ledoux, D., Demertzi, A., & Laureys, S. (2014). TDCS in patients with disorders of consciousness. *Neurology, 82* (13), 1112. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000260

Teneback, C. C., Nahas, Z., Speer, A. M., Molloy, M., Stallings, L. E., Spicer, K. M., Risch, S. C., & George, M. S. (1999). Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in

depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, 11* (4), 426 – 435. https://doi.org/10.1176/jnp.11.4.426

Thierrée, S., Richa, S., Brunet, A., Egreteau, L., Roig, Q., Clarys, D., & El-Hage, W. (2020). Trauma reactivation under propranolol among traumatized Syrian refugee children: preliminary evidence regarding efficacy. *European journal of psychotraumatology*, *11* (1), 1733248. https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1733248

Schnurr, P. P., & Green, B. L. (2004). *Trauma and health: Physical health consequences of exposure to extreme stress*. American Psychological Association. https://doi.org/10.1037/10723-000

Solomon E.P., Heide K.M. (1999), Type III Trauma: Toward a More Effective Conceptualization of Psychological Trauma, *International Journal of Offender Therapy and Comparative Criminology*, *43*, 202-210.

Terr, L. C. (1991). Childhood traumas: an outline and overview. *American Journal of Psychiatry*, *148*, 10-20.

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

Ursano, J. R, Bell, C., Eth, S., et al. (2004). Practice guidelines for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, *161* (11), 3–31. [PubMed : 15617511]

Vaiva, G., & Lebigot, F. (2005). *Psychotraumatismes prise en charge et traitements*. Masson.

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 [Prevalence of trauma-related disorders in the French WHO study: Santé mentale en population générale (SMPG)]. *L'Encéphale*, *34* (6), 577–583. https://doi.org/10.1016/j.encep.2007.11.006

Vaiva, G., Ducrocq, F., Jezequel, K., Averland, B., Lestavel, P., Brunet, A., & Marmar, C. R. (2003). Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biological psychiatry*, *54* (9), 947–949. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00412-8

Vansteene, C. (2018). Apport des thérapies par neuromodulation : RTMS, tDCS. *French Journal of Psychiatry*, *1*, S48. https://doi.org/10.1016/S2590-2415(19)30115-1

Vizeli, P., & Liechti, M. E. (2017). Safety pharmacology of acute MDMA administration in healthy subjects. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, *31* (5), 576–588. https://doi.org/10.1177/0269881117691569

Watts, B. V., Landon, B., Groft, A., & Young-Xu, Y. (2012). A sham controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Brain stimulation*, *5* (1), 38–43. https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.02.002

Willoughby, K. a, Desrocher, M., Levine, B., and Rovet, J.F. (2012). Episodic and semantic autobiographical memory and everyday memory during late childhood and early adolescence. *Front Psychol*, *3*, 53.

Young, C., & Butcher, R. (2020). *Propranolol for Post-Traumatic Stress Disorder: A Review of Clinical Effectiveness*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

Zaidi, S., Liu, H., Valdez, D., Kochi, C., Atrooz, F., Salvi, A., ... & Salim, S. (2017). Protective effect of propranolol and nadolol on PTSD-like behavior in rats. *The FASEB Journal*, *31*, 988-9. https://doi.org/10.1096/fasebj.31.1_supplement.988.9

Zhou, J., Luo, Y., Zhang, J. T., Li, M. X., Wang, C. M., Guan, X. L., Wu, P. F., Hu, Z. L., Jin, Y., Ni, L., Wang, F., & Chen, J. G. (2015). Propranolol decreases retention of fear memory by modulating the stability of surface glutamate receptor GluA1 subunits in the lateral amygdala. *British journal of pharmacology*, *172* (21), 5068–5082. https://doi.org/10.1111/bph.13272

ANNEXES

ANNEXE I - CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU TPST SELON LE DSM-5

309.81 (F43.10)

Selon le DSM-5 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, cinquième édition, 2015) pour le trouble de stress post-traumatique 309.81 (F-43-10), le TSPT répond aux critères diagnostiques suivants :

Pour les adultes, les adolescents et les enfants de plus 6 ans

Critères A :

avoir été confronté à la mort ou à une menace de mort, à une blessure grave ou à des violences sexuelles d'une ou plusieurs façons suivantes :

1. en étant directement exposé à un ou plusieurs événements traumatisants ;

2. en étant témoin direct d'un ou plusieurs événements traumatisants ;

3. en apprenant qu'un ou plusieurs événements traumatisants sont arrivés à un membre de sa famille proche ou un ami proche. Dans les cas de la mort ou de la menace de mort d'un membre de la famille ou d'un ami, l'événement doit avoir été violent ou accidentel ;

4. en étant exposé de manière répétée ou extrême à des détails horribles d'un événement traumatisant (p. ex., premiers intervenants ramassant des restes humains, agents de police qui entendent de manière répétée des détails concernant des violences sexuelles faites à des enfants).

Remarque : Le critère A4 ne s'applique pas à l'exposition par des médias électroniques, la télévision, des films ou des photos, sauf si cela est lié au travail.

Critères B :

Présence d'un ou plusieurs symptômes d'intrusion suivants associés à un ou plusieurs événements traumatisants, qui sont apparus après que le ou les événements traumatisants se sont produits :

1. Souvenirs répétitifs, involontaires et envahissants du ou des événements traumatisants.

N. B. Chez les enfants de plus de 6 ans, on peut observer des jeux répétitifs exprimant des thèmes et des aspects du traumatisme ;

2. Rêves récurrents dont le contenu ou les émotions, ou les deux, sont liés à l'événement et qui provoquent un sentiment de détresse. N. B. Chez les enfants de plus de 6 ans, il peut y avoir des rêves effrayants sans contenu reconnaissable ;

3. Réactions dissociatives (p. ex. rappels d'images, flashbacks) au cours desquelles la personne se sent ou agit comme si l'événement traumatisant se reproduisait. (Ces réactions peuvent survenir à différents niveaux, la réaction la plus intense étant la perte de conscience de l'environnement actuel.)

N. B. Chez les enfants de plus de 6 ans, on peut observer des reconstructions spécifiques du traumatisme au cours de jeux ;

4. Sentiment intense ou prolongé de détresse psychique lors de l'exposition à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect de l'événement traumatisant ;

5. Réactions physiologiques marquées lors de l'exposition à des indices internes ou externes pouvant évoquer ou ressembler à un aspect du ou des événements traumatisants.

Critères C :

Évitement persistant des stimuli associés à un ou plusieurs événements traumatiques, ayant débuté après que celui-ci ou ceux-ci se sont produits, comme l'indique au moins un des symptômes suivants :

1. Évitement ou tentative d'évitement des souvenirs, pensées ou sentiments relatifs à l'événement traumatisant ou qui y sont étroitement associés, et qui provoquent un sentiment de détresse ;

2. Évitement ou tentative d'évitement des rappels externes (personnes, endroits, conversations, activités, objets, situations) qui ramènent à l'esprit des souvenirs, pensées ou sentiments pénibles relatifs à l'événement traumatisant ou qui y sont étroitement associés, et qui provoquent un sentiment de détresse.

Critères D :

Altérations des cognitions et de l'humeur associées à un ou plusieurs événements traumatiques, qui ont commencé ou ont empiré après la survenue du ou des événements traumatiques, comme l'indiquent au moins deux des symptômes suivants :

1. Incapacité de se souvenir d'éléments importants du ou des événements traumatiques (typiquement en raison d'une amnésie dissociative et non pas à cause d'autres facteurs comme un traumatisme crânien, ou la consommation d'alcool ou de drogues) ;

2. Croyances ou attentes négatives, persistantes et exagérées à propos de soi-même, d'autrui ou du monde (p. ex., « Je suis une mauvaise personne », « On ne peut faire confiance à personne. », « Le monde entier est dangereux. », « Tout mon système nerveux est détruit de façon permanente ») ;

3. Idées déformées persistantes concernant la cause ou les conséquences de l'événement traumatisant qui poussent la personne à se blâmer ou à blâmer autrui ;

4. État émotionnel négatif persistant (p. ex. peur, horreur, colère, culpabilité, ou honte) ;

5. Réduction nette de l'intérêt pour des activités importantes ou bien réduction de la participation à ces mêmes activités ;

6. Sentiments de détachement ou de devenir étranger par rapport aux autres ;

7. Incapacité persistante de ressentir des émotions positives (p. ex. incapacité d'éprouver des sentiments de bonheur, de satisfaction ou d'affection).

Critère E :

Profondes modifications de l'état d'éveil et de la réactivité associées à un ou plusieurs événements traumatiques, qui ont commencé ou ont empiré après que l'événement traumatisant s'est produit, comme l'indiquent au moins deux des symptômes suivants :

1. Irritabilité et accès de colère (avec peu ou pas de provocation) qui s'expriment typiquement sous forme d'agression verbale ou physique envers des personnes ou des objets ;

2. Comportement irréfléchi ou autodestructeur ;

3. Hypervigilance ;

4. Réaction de sursaut exagéré ;

5. Problèmes de concentration ;

6. Troubles du sommeil (p. ex. difficulté à s'endormir ou sommeil interrompu ou agité).

Critère F :

La perturbation (les symptômes décrits aux critères B, C, D et E) dure plus d'un mois.

Critère G :

La perturbation entraîne une souffrance cliniquement significative ou une incapacité importante dans les dimensions sociale, professionnelle, ou toute autre dimension importante du fonctionnement.

Critère H :

La perturbation n'est pas attribuable aux effets physiologiques d'une substance (par ex. médicament ou alcool) ou à une autre affection.

Spécifier le type :

Avec symptômes dissociatifs :

Les symptômes de la personne répondent aux critères de trouble de stress post-traumatique et, de plus, en réaction à l'agent stressant, la personne présente les symptômes persistants ou récurrents de l'un ou l'autre des états suivants :

1. Dépersonnalisation : expérience persistante ou récurrente de se sentir détachée de soi-même comme si elle ne faisait qu'observer de l'extérieur ses processus mentaux ou son corps (p. ex., sentiment de vivre dans un rêve, que son corps n'est pas réel ou que tout se passe au ralenti) ;

2. Déréalisation : Sentiment persistant ou récurrent que l'environnement n'est pas réel (p. ex., le monde environnant ne semble pas réel, la personne a l'impression d'être dans un rêve, se sent distante ou détachée de soi).

Remarque : Pour utiliser ce sous-type, les symptômes dissociatifs ne doivent pas être attribuables aux effets physiologiques d'une substance (p. ex., moments d'absence, comportement pendant une intoxication alcoolique) ou à une autre affection (p. ex., crises d'épilepsie partielles complexes).

Avec manifestation différée :

Si l'ensemble des critères de diagnostic n'est présent que six mois après l'événement (bien que l'apparition et la manifestation de certains symptômes puissent être immédiates et que tous les critères ne soient pas satisfaits dans l'immédiat).

Pour les enfants de moins de 6 ans

Critères A :

Chez l'enfant de moins de 6 ans avoir été confronté à la mort ou à une menace de mort, à une blessure grave ou à des violences sexuelles d'une ou plusieurs façons suivantes :

1. en étant directement exposé à un ou plusieurs événements traumatisants ;

2. en étant témoin direct d'un ou plusieurs événements traumatisants

Survenus à d'autres personnes, en particulier des adultes proches qui prennent soin de l'enfant

NB être témoin direct n'inclut pas les événements dont l'enfant a été témoin seulement par des médias électroniques, TV, films, images ;

3. en apprenant qu'un ou plusieurs événements traumatisants sont arrivés à un membre de sa famille proche ou une personne prenant soin de l'enfant.

Critères B :

Présence d'un ou plusieurs symptômes d'intrusion suivants associés à un ou plusieurs événements traumatisants, qui sont apparus après que le ou les événements traumatisants se sont produits :

1. Souvenirs répétitifs, involontaires et envahissants du ou des événements traumatisants.

N. B. Les souvenirs spontanés et envahissants ne laissent pas forcément apparaître la détresse et peuvent s'exprimer par le biais de reconstitutions dans le jeu ;

2. Rêves récurrents dont le contenu ou les émotions, ou les deux, sont liés à l'événement et qui provoquent un sentiment de détresse.

N. B. Il peut être impossible de vérifier que le contenu effrayant est lié aux événements traumatiques ;

3. Réactions dissociatives (p. ex. rappels d'images, flashbacks) au cours desquelles l'enfant se sent ou agit comme si l'événement traumatisant se reproduisait. (Ces réactions peuvent survenir à différents niveaux, la réaction la plus intense étant la perte de conscience de l'environnement actuel.) Des reconstructions spécifiques du traumatisme peuvent survenir au cours de jeux ;

4. Sentiment intense ou prolongé de détresse psychique lors de l'exposition à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect de l'événement traumatisant ;

5. Réactions physiologiques marquées lors de l'exposition à des indices internes ou externes pouvant évoquer ou ressembler à un aspect du ou des événements traumatisants.

Critères C :

Évitement persistant des stimuli associés à un ou plusieurs événements traumatiques, ayant débuté après que celui-ci ou ceux-ci se sont produits, comme l'indique au moins un des symptômes suivants :

Évitement persistant de stimuli

1. Évitement ou tentative d'évitement des activités, des endroits ou des indices physiques qui réveillent les souvenirs du ou des événements traumatiques ;

2. Évitement ou tentative d'évitement des personnes, conversations, ou des situations qui ramènent à l'esprit des souvenirs du ou des événements traumatiques

Altérations négatives des cognitions

3. Augmentation nette de la fréquence des états émotionnels négatifs par exemple, crainte, culpabilité, tristesse, honte, confusion ;

4. Réduction nette de l'intérêt pour des activités importantes ou bien réduction de la participation à des activités, y compris le jeu ;

5. Comportement traduisant un retrait social ;

6. Réduction persistante de l'expression des émotions positives.

Critères D :

Changements marqués de l'éveil et de la réactivité associés aux événements traumatiques, qui ont commencé ou ont empiré après la survenue du ou des événements traumatiques, comme l'indiquent au moins deux des symptômes suivants :

1. Irritabilité et accès de colère (avec peu ou pas de provocation) qui s'expriment typiquement sous forme d'agression verbale ou physique envers des personnes ou des objets ;

2. Hypervigilance ;

3. Réaction de sursaut exagéré ;

4. Problèmes de concentration ;

5. Troubles du sommeil (p. ex. difficulté à s'endormir ou sommeil interrompu ou agité).

Critère F :

La perturbation (les symptômes décrits aux critères B, C, D et E) dure plus d'un mois.

Critère G :

La perturbation entraîne une souffrance cliniquement significative ou une altération des relations avec les parents, la fratrie, les pairs, d'autres aidants ou une altération du comportement scolaire.

Critère H :

La perturbation n'est pas attribuable aux effets physiologiques d'une substance (par ex. médicament ou alcool) ou à une autre affection.

Spécifier le type :

Avec symptômes dissociatifs :

Les symptômes de la personne répondent aux critères de trouble de stress post-traumatique et, de plus, en réaction à l'agent stressant, la personne présente les symptômes persistants ou récurrents de l'un ou l'autre des états suivants :

1. Dépersonnalisation : expérience persistante ou récurrente de se sentir détachée de soi-même comme si elle ne faisait qu'observer de l'extérieur ses processus mentaux ou son corps (p. ex., sentiment de vivre dans un rêve, que son corps n'est pas réel ou que tout se passe au ralenti) ;
2. Déréalisation : Sentiment persistant ou récurrent que l'environnement n'est pas réel (p. ex., le monde environnant ne semble pas réel, la personne a l'impression d'être dans un rêve, se sent distante ou détachée de soi).

Remarque : Pour utiliser ce sous-type, les symptômes dissociatifs ne doivent pas être attribuables aux effets physiologiques d'une substance (p. ex., moments d'absence, comportement pendant une intoxication alcoolique) ou à une autre affection (p. ex., crises d'épilepsie partielles complexes).

Avec manifestation différée :

Si l'ensemble des critères de diagnostic n'est présent que six mois après l'événement (bien que l'apparition et la manifestation de certains symptômes puissent être immédiates et que tous les critères ne soient pas satisfaits dans l'immédiat)

ANNEXE II - AUTRES PUBLICATIONS

COVID-19: urgency for distancing from domestic violence

Deniz Ertan, Wissam El-Hage, Sarah Thierrée, Hervé Javelot & Coraline Hingray

ABSTRACT

Background: Although COVID-19 is a major worldwide health threat, there is another global public health emergency that is becoming a growing challenge. Domestic violence is a public health and human rights issue that primarily affects women and children worldwide. Several countries have reported a significant increase in domestic violence cases since the COVID-19-induced lockdowns and physical distancing measures were implemented. The COVID-19 health crisis is exacerbating another pre-existing public health problem by increasing the severity and frequency of domestic violence, thus demonstrating the need to adopt significant and long-term measures.

Objective: Therefore, it is urgently necessary to promote and increase actions and policies to guarantee the safety and dignity of all victims of domestic violence worldwide.

Methods: This paper describes preventive measures and action plans to combat violence against women and children during the COVID-19 pandemic.

Conclusion: The prevention of domestic violence must indeed be every government's priority and every citizen's responsibility.

HIGHLIGHTS

- Violence against women 45 and children (VAWC) is a global health issue with important physical and psychological consequences.
- COVID-19 is associated 50 with increased VAWC worldwide.
- COVID-19 outbreak is an opportunity to take long-lasting preventive actions of 55 VAWC.

KEYWORDS: COVID-19, trauma, prevention, violence, domestic violence

1. COVID-19 HAD LED TO AN INCREASE IN DOMESTIC VIOLENCE WORLDWIDE

Following confinement orders is essential to control the spread of COVID-19. However, home confinement might also increase the risk of domestic violence. According to the United Nations Women policy brief, a significant increase in violence against women and children (VAWC) cases has been reported in several countries since the COVID-19-induced lockdown and physical distancing measures have been implemented (UN Women, 2020). This confirms that the risk of domestic violence is increased in the present context of confinement (UN Women, 2020). At this early stage, data regarding the increase in domestic violence during confinement are based on issue briefs and press articles. In France, the Minister of Interior reported a 30% increase in cases of domestic violence across the country and a 36% increase in Paris alone since 17 March 2020 (EuroNews, 2020). In several other countries, similar increases in emergency calls about domestic violence have been reported. Calls on emergency helplines to report domestic violence have increased by 20% in Spain, 30% in Cyprus, and 40–50% in Brazil (Graham-Harrison, Giuffrida, Smith & Ford, 2020). Increases in the need for emergency shelter and reports of domestic violence have also been observed in Canada, Germany, and the USA (UN Women, 2020). ‘Refuge’ (a UK-based charity supporting victims of domestic abuse)

reported a 25% increase in calls to the national domestic hotline since lockdown began (Refuge, 2020). A survey of 400 frontline workers in Australia (the Women's Safety New South Wales survey) indicated that there has been an increase in the number and complexity of domestic violence cases during the COVID-19 pandemic (Lattouf, 2020).

2. WHY HAS THE COVID-19 PANDEMIC LED TO AN INCREASE IN DOMESTIC VIOLENCE?

Studies focusing on the impact of humanitarian crises and natural disasters on domestic violence have shown that the stress associated with these emergencies leads to an increase in VAWC (Molyneaux et al., 2019; Rubenstein, Lu, MacFarlane & Stark, 2020; Seddighi, Salmani, Javadi & Seddighi, 2019). In the current context of the COVID-19 pandemic, the confinement measures may have amplified this increased risk of VAWC. The quarantine and physical distancing measures might have led to an increase in the severity and frequency of partner violence. Furthermore, lockdown measures may have created a high-risk environment for the emergence of violent behaviour by increasing pandemic-related stressors and by limiting access to protective resources.

Increased risk due to pandemic-related stressors and forced proximity. Due to the implementation of confinement measures, the usual daily occupations of most people have changed. Spending more time in the same environment with close others might increase the risk of conflicts between family members and could be a triggering factor for violent behaviour. Several studies have shown that unemployment and poverty could increase the likelihood of perpetrating partner violence (Capaldi, Knoble, Shortt & Kim, 2012 ; Fulu, Jewkes, Roselli & Garcia-Moreno, 2013). The confinement measures created a context in which these risk factors are amplified. In addition to these measures, pandemic-induced stress might have important econo-

mic, social, and psychological consequences, which could increase the risk of domestic violence. A recent systematic review revealed the negative psychological impacts of quarantine, such as posttraumatic stress symptoms, confusion, and anger (Brooks et al., 2020). The COVID-19 pandemic has led to greater levels of financial insecurity, fear, and social pressure (United Nations Department of Economic and Social Affairs, 2020). Physical distancing and lockdown measures have facilitated tension and reinforced the previously existing risk factors for VAWC. For instance, a decrease in income and the presence of economic stress are usually risk factors for VAWC (Schwab-Reese, Peek-Asa & Parker, 2016; Stith, Smith, Penn, Ward & Tritt, 2004). Research has also revealed that men who have witnessed or experienced violence as a child (Roberts, Gilman, Fitzmaurice, Decker & Koenen, 2010), have lower levels of life satisfaction, or have a higher level of depression are more likely to perpetrate VAWC (Stith et al., 2004). Substance and alcohol abuse are also associated with the perpetration of partner violence (Abbey, Wegner, Woerner, Pegram & Pierce, 2014; Leonard & Quigley, 2017). These existing risk factors might be amplified by the current quarantine and lockdown measures.

Difficulty in accessing protective resources. Victims of domestic violence might be quarantined with an abusive partner and disconnected from their usual support system, which makes it very difficult or impossible to ask for help and to escape from the abusive relationship. Lockdown measures amplify the risk of domestic violence by isolating victims from their family, friends, and community. In this unique context, difficulties in leaving home and accessing the internet could limit a victim's opportunities to seek help without alerting the abuser. In Italy, Telefona Rosa reported a 55% decrease in calls to the domestic violence helpline during the first two weeks of March 2020. The New York Police Department also expressed worries about the underreporting of domestic violence cases during the lockdown period in New York. Similarly, in Norway, a decrease in domestic violence calls and in the number of people contacting

the police were reported. Additionally, fewer requests for domestic violence shelter were made (Council of Europe, 2020). Similar to these decreases in domestic violence reports, some studies reported a substantial decrease in medical consultations (Héquet et al., 2020; Mehrote, Chernew, Linetsky, Hatch & Cutler, 2020; Roy, 2020). According to one survey in France, the main reasons for this decrease were the fear of being infected and the fear of disturbing medical doctors during the COVID-19 pandemic (Roy, 2020). These data highlight the importance of caution when interpreting official statistics during or following pandemics. The observed decrease in domestic violence cases might not reflect the reality or severity of the problem.

3. What actions are required during the COVID-19 pandemic?

The COVID-19 pandemic has highlighted the importance of preventive measures and action plans to combat domestic violence. Both short – and long-term responses as well as a multidisciplinary approach are required.

First, it is important to have clear prevention strategies and application plans at the governmental level (Council of Europe, 2011). The amplification of risk factors for VAWC and difficulties in accessing protective resources are more common in male-dominant environments (Vieira, Garcia & Maciel, 2020). This highlights the importance of women's presence in decision-making processes (Vieira et al., 2020) as well as the importance of coordination and communication for combatting VAWC during confinement. It is essential to find new and innovative ways to provide support to victims through multiple platforms during the COVID-19 pandemic. It is also important to bolster violence-related first responder systems (O'Donnell, Peterman & Potts, 2020; Peterman et al., 2020; UN Women, 2020). This may include an increase in staff, temporary operations, or training employees to detect and intervene in domestic violence cases (Peterman et al., 2020). Security- and privacy-related measures must also be taken.

Preventive measures for domestic violence must include the expansion of free and easy-to-access national helpline services that are available 24/7 (Guedes, Peterman & Deligiorgis, 2020). A coding system for reporting domestic violence without alerting the abuser should also be set up (UN Women, 2020). The expansion of protection services for victims in the current context should be provided, e.g. 'pop-up' groceries (Guedes et al., 2020). Similarly, it is essential to ensure access to domestic violence shelters and temporary housing for victims (UN Women, 2020).

Guaranteeing the victim's economic safety and strengthening social support for victims are also necessary. It is important to help victims gain economic stability, secure housing and assistance services (UNFPA, 2020). In case of immediate need, direct help in the form of cash or food must be provided. Another key measure for combatting domestic violence is to ensure that the justice system is still working and able to respond to cases during lockdown periods (UN News, 2020). Public awareness campaigns via multiple platforms (e.g. mass media, television, radio, newspaper, social media) are necessary to raise the visibility of the crisis and to urge authorities to take action. These campaigns are also a beneficial way to show the victims that help and support are still available and to inform the public that the restrictions for abusers still apply (Council of Europe, 2011).

Physical isolation is an important risk factor that should be mitigated by keeping in contact with friends and families through digital platforms (e.g. phone calls, SMS, social media, video calls) during confinement (Peterman et al., 2020). Strengthening community support is another key factor for combatting domestic violence. Therefore, it is important to encourage informal support systems and reinforce online communication (O'Donnell et al., 2020; Peterman et al., 2020).

Protecting potential victims also requires inhibiting the risk factors associated with violent behaviours during confinement, such as banning alcohol sales or limiting access to deadly weapons (Guedes et al., 2020). It is also necessary to provide a safe environment for frontline healthcare workers and to protect them from violence (UN Women, 2020).

Many governments and non-profit organizations have already taken important measures to combat domestic violence during lockdown periods (Table 1). It is important to emphasize that action and policy programs have been widely implemented in countries with high economic statuses. Many low-income countries have not addressed this issue and have taken no actions due to their limited budget and resources. This reality reflects another challenge regarding VAWC (Guedes et al., 2020).

Table 1. Country prevention measures during COVID-19 outbreak.

Countries	Preventive measures for VAW during COVID-19
Australia	—Creation of COVID-19 Family and Domestic Violence Task Force (Shepherd, 2020). —Continuation of the justice system (Shepherd, 2020).
Canada	—Emergency financial help package (Patel, 2020). —Domestic violence shelters and support services remain open (Patel, 2020). —Communication via text, online, messaging apps (Gills & Hasham, 2020). —Free legal support (Gills & Hasham, 2020).

China	—Published special manuals for survivors, explaining how to protect themselves and directing them to online legal aid (Wanquing, 2020). —Live stream workshop on what witness of domestic violence can do (Wanquing, 2020).
France	—Accessible Online Internet platforms for 24/7 to alert a domestic violence. —Free and anonymous helplines (Libert & Frotté, 2020). —Emergency shelters provision and converting hotels to safe houses (Libert & Frotté, 2020). —Coding messaging system (‘Mask 19’) in pharmacies to seek help (Libert & Frotté, 2020). —‘Pop up’ counseling centers outside the grocery shops (Libert & Frotté, 2020). —Counseling helpline services (Libert & Frotté, 2020).
India	—New domestic violence helpline has launched and assured that a female officer would handle the case (Graham-Harrison et al., 2020).
Italy	—Converting the existing structure into new shelters with online and additional online booking options services (Davies & Batha, 2020). —Ensure that all domestic violence shelters and communication channels remain open (Graham-Harrison et al., 2020).
Lebanon	—Statement of International Security Forces addressing to victims of domestic violence (Houssari, 2020). —Set up domestic violence hotline (Houssari, 2020). —Website for report online complaints file (Houssari, 2020).

Netherlands	—Coding messaging system (‘Masker 19’) in pharmacies to seek help (DutchNews, 2020). —Launching information campaigns urging victims to contact with the police or domestic violence prevention organization ‘Veiling Thuis’ (DutchNews, 2020).
Spain	—Coding messaging system (‘Mask 19’) in pharmacies to seek help (Graham-Harrison et al., 2020). —Chat services with geolocation technology to contact with the police (Davies & Batha, 2020).
United Kingdom	—Free and 24/7 accessible National Domestic Abuse Helpline services (Grierson, 2020). —Emergency financial package for domestic abuse support services (Grierson, 2020).

4. A LACK OF EVIDENCE

Currently, in addition to reports from governments and non-profit organizations, there are limited reliable data on domestic violence during the COVID-19 outbreak. The research regarding domestic violence during the COVID-19 pandemic is still in the early stages. We can only estimate the severity of this problem with uncertain data. Moreover, the data about the increase in domestic violence complaints only partially reflect the reality, as these data underestimate the extent of VAWC.

Similarly, the outcomes of the preventive measures that have been taken against domestic violence during this period of time are not clear. Additional studies are required to understand the efficacy of these actions. However, based on previous studies and scientific knowledge, we

have enough evidence to say that confinement is an important risk factor for increasing domestic violence (Guedes et al., 2020; O'Donnell et al., 2020; Peterman et al., 2020; UN Women, 2020).

5. Health consequences of VAWC

Domestic violence victims might suffer direct health consequences such as injuries, but victims might also suffer from several important indirect and long-term health problems because of violence (WHO, 2013). These important health consequences might persist long after the abuse has stopped (Campbell, 2002). It is necessary to be vigilant in examining the short – and long-term consequences of VAWC on the psychological and physical health of victims during and after the lockdown period.

6. Conclusion

Although the COVID-19 pandemic and isolation have created another challenge to the prevention of domestic violence, reports about this issue were already indicating the presence of a crisis before the pandemic. The COVID-19 pandemic highlights the limits of the existing preventive measures against domestic violence. VAWC is an important issue that requires worldwide prevention campaigns. We need to promote and increase action policies to prevent domestic violence in every country. Beyond screening the data, long-term prevention solutions and immediate actions are available and should be implemented. This crisis has highlighted the limits of current preventive measures against domestic violence and showed that there is still much work to be done. The COVID-19 pandemic might be an opportunity to reconsider the world of tomorrow and to take more significant long-lasting measures. Since the terrorist attacks of 9/11, we have demonstrated our ability and willingness to take security measures on

an international scale. This new international crisis should encourage us to do the same for the fight against domestic violence.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to acknowledge the work of all the staff members of the Centre Régional de Psychotraumatologie CVL, Tours, France.

DISCLOSURE STATEMENT

WEH reports personal fees from Air Liquide, Chugai, Lundbeck, Janssen-Cilag, Otsuka, and UCB unrelated to this work. CH reports personal fees from EISAI, Lundbeck, Janssen-Cilag, Otsuka, and UCB unrelated to this work. The funders mentioned here had no role in the design of the manuscript, in its writing, or in the decision to publish.

AUTHORS' STATEMENTS

No funding bodies had any role in article design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

CONTRIBUTORS

Conceptualization and paper design were done by WEH and CH. First draft of the paper was written by DE. Revisions were written by ST, HJ, WEH, and CH. All authors were involved in editing the paper for intellectual content. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

References

Abbey, A., Wegner, R., Woerner, J., Pegram, S. E., & Pierce, J. (2014). Review of survey and experimental research that examines the relationship between alcohol consumption and men's sexual aggression perpetration. *Trauma, Violence & Abuse*, 15(4), 265–6. [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar]

Bradley, R., Greene, J., Russ, E., Dutra, L., & Westen, D. (2005). A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. American journal of Psychiatry, 162(2), 214-227.

Brooks, S. K., Webster, R. K., Smith, L. E., Woodland, L., Wessely, S., Greenberg, N., & Rubin, G. J. (2020). The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence. *The Lancet*, 395(10227), 912–920. [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar]

Campbell, J. C. (2002). Health consequences of intimate partner violence. *The Lancet*, 359(9314), 1331–1336. [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar]

Capaldi, D. M., Knoble, N. B., Shortt, J. W., & Kim, H. K. (2012). A systematic review of risk factors for intimate partner violence. *Partner Abuse*, 3(2), 231–280. [Crossref], [Google Scholar]

Council of Europe. (2011). Convention on preventing and combatting violence against women and domestic violence. https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/210/ [Google Scholar]

Council of Europe. (2020). Promoting and protecting women's rights at national level. https://www.coe.int/en/web/genderequality/promoting-and-protecting-women-s-rights [Google Scholar]

Davies, S., & Batha, E. (2020). Europe braces for domestic abuse 'perfect storm' amid coronavirus lockdown. https://www.swissinfo.ch/eng/reuters/europe-braces-for-domestic-abuse–perfect-storm–amid-coronavirus-lockdown/45646312/ [Google Scholar]

DutchNews. (2020). Ministry introduces code word 'Masker 19' for domestic abuse. https://www.dutchnews.nl/news/2020/05/ministry-introduces-code-word-masker-19-for-domestic-abuse/ [Google Scholar]

EuroNews. (2020). Domestic violence cases jump 30% during lockdown in France. https://www.euronews.com/2020/03/28/domestic-violence-cases-jump-30-during-lockdown-in-france/ [Google Scholar]

Fulu, E., Jewkes, R., Roselli, T., Garcia-Moreno, C., & UN Multi-country Cross-sectional study on men and violence research team. (2013). Prevalence of and factors associated with male perpetration of intimate partner violence: Findings from the UN multi-country cross-sectional study on men and violence in Asia and the Pacific. *The Lancet Global Health*, 1(4), e187 – 207. [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar]

Bremner J. D. (2006). Traumatic stress: effects on the brain. *Dialogues in clinical neuroscience*, *8*(4), 445–461. https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/jbremner

Gills, W., & Hasham, A. (2020). Are you a victim of violence at home? Here's how to get help amid COVID-19. https://www.thestar.com/news/canada/2020/04/22/are-you-a-

victim-of-violence-at-home-heres-how-to-get-help-amid-covid-19.html/ [Google Scholar]

Graham-Harrison, E., Giuffrida, A., Smith, H., & Ford, L. (2020) Lockdowns around the world bring rise in domestic violence. https://www.theguardian.com/society/2020/mar/28/lockdowns-world-rise-domestic-violence/ [Google Scholar]

Grierson, J. (2020). UK domestic abuse helplines report a surge in calls during lockdown. https://www.theguardian.com/society/2020/apr/09/uk-domestic-abuse-helplines-report-surge-in-calls-during-lockdown/ [Google Scholar]

Guedes, A., Peterman, A., & Deligiorgis, D. (2020). Five ways governments are responding to violence against women and children during COVID-19. *UNICEF*. https://blogs.unicef.org/evidence-for-action/five-ways-governments-are-responding-to-violence-against-women-and-children-during-covid-19/ [Google Scholar]

Héquet, D., Rodrigues, M., Tardivon, A., Langer, A., Dahan, M., Rouzier, R., … Cottu, P. (2020). Impact de l'épidémie de COVID-19 sur les demandes de prise en charge initiale pour cancer du sein. *Bulletin Du Cancer*, 107(6), 620–622. [Crossref], [Google Scholar]

Houssari, N. (2020). Lebanese hotline set up to handle surge in COVID-19 domestic violence cases. https://www.arabnews.com/node/1652146/middle-east/ [Google Scholar]

Lattouf, A. (2020) Domestic violence spikes during coronavirus as families trapped at home. https://10daily.com.au/news/australia/a200326zyjkh/domestic-violence-spikes-during-coronavirus-as-families-trapped-at-home-20200327/ [Google Scholar]

Leonard, K. E., & Quigley, B. M. (2017). Thirty years of research show alcohol to be a cause of intimate partner violence: Future research needs to identify who to treat and how to treat them. *Drug and Alcohol Review*, 36(1), 7–9. [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar]

Libert, M., & Frotté, D. (2020) Confinement et violences conjugales : « Appelez, faites du bruit ! » https://france3-regions.francetvinfo.fr/normandie/confinement-violences-conjugales-appelez-faites-du-bruit-1807532.html/ [Google Scholar]

Mehrote, A., Chernew, M., Linetsky, D., Hatch, H., & Cutler, D. (2020). The impact of the COVID-19 pandemic on outpatient visits: A rebound emerges Commonwealth fund. https://www.commonwealthfund.org/publications/2020/apr/impact-covid-19-outpatient-visits/ [Google Scholar]

Molyneaux, R., Gibbs, L., Bryant, R. A., Humphreys, C., Hegarty, K., Kellett, C., … Forbes, D. (2019). Interpersonal violence and mental health outcomes following disaster. *BJPsych Open*, 6(1). doi:10.1192/bjo.2019.82 [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar]

O'Donnell, M., Peterman, A., & Potts., A. (2020). Gender lens on COVID-19: Pandemics and violence against women and children. *Center for global development*. https://www.cgdev.org/blog/gender-lens-covid-19-pandemics-and-violence-against-women-and-children/ [Google Scholar]

Patel, R. (2020). Minister says COVID-19 is empowering domestic violence abusers as rates rise in parts of Canada. https://www.cbc.ca/news/politics/domestic-violence-rates-rising-due-to-covid19-1.5545851/ [Google Scholar]

Peterman, A., Potts, A., O'Donnell, M., Thompson, K., Shah, N., Oertelt-Prigione, S., & van Gelder, N. (2020). Pandemics and violence against women and children. *Center for global development working paper, 528*. [Google Scholar]

Refuge. (2020). 25% increase in calls to national domestic abuse helpline since lockdown measures began. https://www.refuge.org.uk/25-increase-in-calls-to-national-domestic-abuse-helpline-since-lockdown-measures-began/ [Google Scholar]

Roberts, A. L., Gilman, S. E., Fitzmaurice, G., Decker, M. R., & Koenen, K. C. (2010). Witness of intimate partner violence in childhood and perpetration of intimate partner violence in adulthood. *Epidemiology*, 21(6), 809–818. [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar]

Roy, S. (2020). Coronavirus : L'inquiétante baisse des consultations médicales en ville. *LeFigaro Santé*. https://sante.lefigaro.fr/article/coronavirus-l-inquietante-baisse-des-consultations-medicales-en-ville/ [Google Scholar]

Rubenstein, B. L., Lu, L. Z. N., MacFarlane, M., & Stark, L. (2020). Predictors of interpersonal violence in the household in humanitarian settings: A systematic review. *Trauma, Violence & Abuse*, 21(1), 31–44. [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar]

Schwab-Reese, L. M., Peek-Asa, C., & Parker, E. (2016). Associations of financial stressors and physical intimate partner violence perpetration. *Injury Epidemiology*, 3(1). doi:10.1186/s40621-016-0069-4 [Crossref], [Google Scholar]

Seddighi, H., Salmani, I., Javadi, M. H., & Seddighi, S. (2019). Child abuse in natural disasters and conflicts: A systematic review. *Trauma, Violence &*

Abuse, 1524838019835973. doi:10.1177/1524838019835973 [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar]

Shepherd, B. (2020). Warning we are in the 'eye of the storm' with family violence set to rise as isolation pressure builds. https://www.abc.net.au/news/2020-04-09/coronavirus-family-and-domestic-violence-fears-grow/12136652/ [Google Scholar]

Stith, S. M., Smith, D. B., Penn, C. E., Ward, D. B., & Tritt, D. (2004). Intimate partner physical abuse perpetration and victimization risk factors: A meta-analytic review. *Aggression and Violent Behavior*, 10(1), 65–98. [Crossref], [Web of Science ®], [Google Scholar]

UN News. (2020). UN chief calls for domestic violence 'ceasefire' amid 'horrifying global surge'. https://news.un.org/en/story/2020/04/1061052/ [Google Scholar]

UN Women. (2020). Issue brief: COVID-19 and ending violence against women and girls. https://www.unwomen.org/en/digital-library/publications/2020/04/issue-brief-covid-19-and-ending-violence-against-women-and-girls/ [Google Scholar]

UNFPA. (2020). Minimum standards for prevention and response to gender-based violence in emergencies. https://www.unfpa.org/fr/node/18394/ [Google Scholar]

United Nations Department of Economic and Social Affairs. (2020). Monthly briefing: COVID-19 disrupting lives, economies and societies. https://www.un.org/development/desa/dpad/publication/world-economic-situation-and-prospects-april-2020-briefing-no-136/ [Google Scholar]

Vieira, P. R., Garcia, L. P., & Maciel, E. L. N. (2020). [The increase in domestic violence during the social isolation: What does it reveal?]. *Brazilian Journal of Epidemiology*, 23, e200033. [Google Scholar]

Wanquing, Z. (2020). Domestic violence cases surge during COVID-19 Epidemic. *Sixth tone 2020*. https://www.sixthtone.com/news/1005253/domestic-violence-cases-surge-during-covid-19-epidemic/ [Google Scholar]

WHO. (2013). Global and regional estimates of violence against women. Prevalence and health effects of intimate partner violence and non-partner sexual violence. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/violence/9789241564625/en/ [Google Scholar]

Sarah THIERREE

Étude des thérapies de potentialisation dans le traitement du trouble de stress post-traumatique

Résumé

Ces dernières années, les avancées en imagerie médicale ont permis une meilleure compréhension du trouble de stress post-traumatique. Elles ont notamment permis d'incriminer les différentes régions cérébrales dysfonctionnelles dans ce trouble, à savoir l'insula, l'hippocampe, le cortex cingulaire antérieur, et le cortex préfrontal (notamment dorsolatéral et médian). L'avancée dans les connaissances anatomiques a permis de comprendre les mécanismes en jeu dans le trouble de stress post-traumatique (TSPT) et de dépasser les limites thérapeutiques actuelles. Les recommandations actuelles ciblent la psychothérapie cognitive et comportementale comme traitement de première intention dans le traitement du TSPT. Cependant, les limites de ces approches (rechutes, résistance au traitement) encouragent au développement de nouvelles thérapeutiques, dont les thérapies de potentialisation.

L'objectif de ce travail de thèse a été d'étudier l'efficacité et la tolérance de deux thérapies de potentialisation différentes, à savoir la thérapie de la reconsolidation mnésique sous propranolol et la thérapie d'exposition au récit traumatique sous stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS).

Les résultats permettent d'apporter des éléments de connaissance intéressants dans les perspectives thérapeutiques du TSPT, notamment dans le cadre de la thérapie de reconsolidation. Lors de cette étude, nous avons pu montrer une diminution significative de la symptomatologie traumatique, en l'espace d'une semaine de traitement.

Mots clés : Trouble de stress post-traumatique, thérapies de potentialisation, neurostimulation, propranolol, reconsolidation.

Abstract

In recent years, advances in medical imaging have led to a better understanding of post-traumatic stress disorder. In particular, they have made it possible to incriminate the various dysfunctional brain regions in this disorder, namely the insula, the hippocampus, the anterior cingulate cortex, and the prefrontal cortex (in particular dorsolateral and medial). Advances in anatomical knowledge have made it possible to understand the mechanisms involved in PTSD and to overcome current therapeutic limits. Current recommendations target cognitive and behavioral psychotherapy as first-line treatment in the treatment of post-traumatic stress disorder. However, the limits of these approaches (relapses, drug contraindications, resistance to treatment) encourage the development of new therapies, including potentiation therapies.

The objective of this thesis work was to study the efficacy and tolerance of two different potentiation therapies, namely memory reconsolidation therapy under propranolol and traumatic narrative exposure therapy under repeated transcranial magnetic stimulation. (rTMS).

The results make it possible to provide interesting elements of knowledge in the therapeutic perspectives of post-traumatic stress disorder, particularly in the context of reconsolidation therapy. During this study, we were able to show a significant reduction in traumatic symptoms, within one week of treatment.

Keywords: Post-traumatic stress disorder, potentiation therapies, neurostimulation, propranolol, reconsolidation.