



**HAL**  
open science

# Le rôle protecteur clé de la pleine conscience dans la prévention du trouble de stress post traumatique

Lionel Gibert

► **To cite this version:**

Lionel Gibert. Le rôle protecteur clé de la pleine conscience dans la prévention du trouble de stress post traumatique. Psychologie. Université Paris Cité, 2020. Français. NNT : 2020UNIP5178 . tel-04195655

**HAL Id: tel-04195655**

**<https://theses.hal.science/tel-04195655v1>**

Submitted on 4 Sep 2023

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

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

**UNIVERSITÉ DE PARIS**

**ÉCOLE DOCTORALE ED3C**

**CERVEAU COGNITION COMPORTEMENT**

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN SCIENCE**

**SPÉCIALITÉ NEUROSCIENCES**

**Présentée et soutenue publiquement le 24 novembre 2020 par**

**Lionel GIBERT**

**LE RÔLE PROTECTEUR CLÉ DE LA PLEINE CONSCIENCE**

**DANS**

**LA PRÉVENTION DU TROUBLE DE STRESS POST TRAUMATIQUE**

**Membres du jury de la thèse :**

<b>Monsieur le Professeur Bruno Falissard,</b>	<b>Directeur</b>
<b>Monsieur le Professeur Amine Benyamina,</b>	<b>Rapporteur</b>
<b>Monsieur le Professeur Charles Martin Krumm,</b>	<b>Rapporteur</b>
<b>Madame le Professeur Marion Trousselard,</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>Monsieur le Professeur Bruno Millet,</b>	<b>Examineur</b>
<b>Madame le Docteur Florence Robin,</b>	<b>Examinatrice</b>



## REMERCIEMENTS

Au Professeur Bruno Falissard, pour son accompagnement constant et bienveillant.

Au Professeur Marion Trousselard, pour son enthousiasme, sa fidélité, son soutien et son travail.

Au Professeur Amine Benyamina, pour sa confiance durable.

Au Professeur Charles Martin Krumm, pour son accompagnement amical et soutenant.

Au Professeur Bruno Millet, pour engagement et son ouverture.

À Caroline et à toute l'équipe de LifeForParis pour ce qu'ils font et leur aide précieuse.

Au CNRS et à ses équipes pour leur soutien moral et financier.

À la Fondation d'Aide aux Victimes du Terrorisme pour son soutien moral et financier

À Monsieur Vincent Meurice, moniteur de plongée, créateur du protocole Bathysmed.

Au Professeur Bernard Levy, pour son amitié indéfectible, son exemplarité et tout le reste.

À Gwénola, qui me soutient et me suit !

À Chantal, pour l'exemple qu'il montre dans l'adversité et sa relecture attentive du manuscrit.

À ma fille, Ysée, mon soleil, puisses-tu être heureuse.

À Cindy, pour tout ce que j'ai appris à ses côtés sur tous les plans.

À Sophie, mon amie en médecine depuis la première paillasse et pour longtemps encore.

À Aymeric, mon mentor militaire grâce à qui je reste digne à chaque instant.

À Monique, the special one.

À tous les médecins qui m'ont soutenu et appris un peu de leur art :

Les Professeurs Henri-Jean Aubin, Wissam El Hage, Pascal Hammel, Nathalie Kubis, Jean-Claude Melchior, Louis Puybasset et Franck de Montleau, les Docteurs Lucile Bonardel, Philippe Bonnin, Claire Granier, Mouna Hanachi, Yoann Loisel, Amandine Luquiens, Damien Ringuenet, Florence Robin, Isabelle Roy, Sarah Coscas, Philippe Lascar, Florence Robin, Claire Farina, Clémentine Ferrand et « last but not least » Venance Varille.

À mes amies Mariam, Laure, Alexandra et Anne-Emmanuelle, à tous mes autres co-internes qui m'ont, eux aussi, tant appris et apporté humainement.

À mes amis de paris VII pour avoir partagé un bout de chemin avec moi : Nimalie, et Renan.

À mes amis qui ont su bien me conseiller au moment de choisir cette voie : Dominique, Frédéric, Laurent, Monique, Olivier, et Pierre.

À mes parents et à mes sœurs, sans qui je n'en serais pas là.

*« Quand tu accuses la Providence, fais attention et tu verras que l'événement est conforme à la raison » Epictète.*

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACP : Analyse en Composantes Principales  
ANCOVA : ANalyse des variances COVAriances  
ANOVA : ANalyse des VAriances  
ANX : Score HAD d'anxiété  
ASD : Acute Stress Disorder  
ATTA : Score d'attachement  
AUD : Alcohol Use Disorder  
AUDIT : Alcohol Use Disorder Identification Test  
AUDIT avant : AUDIT avant les événements  
BTY : BaThYsmed  
CAPS : Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5)  
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés  
CNRS : Centre national de la recherche scientifique  
COVID-19 : COronaVirus Disease 2019  
CPDI : COVID-19 Peritraumatic Distress Index  
CPP : Comité de Protection des Personnes  
DEP : Score HAD de dépression  
DISS : Score de dissociation (PDEQ)  
DPC : Disposition de Pleine Conscience  
DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders  
EEG : Électroencéphalogramme  
EMDR : Eye Movement Desensitization and Reprocessing  
FAVT : Fondation d'Aide aux Victimes du Terrorisme  
FMI : Freiburg Mindfulness Inventory  
HAD : Hospital Anxiety and Depression scale  
GC : Groupe Contrôle  
GP : Groupe Plongée  
IC : Intervalle de Confiance  
INVS : Institut National de Veille Sanitaire  
IRBA : Institut de Recherche Biomédicale des Armées  
IRS : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine (5-HT)  
MBCT : Mindfulness-Based Cognitive Therapy  
MBSR : Mindfulness-Based Stress Reduction

OH : Alcool et plus généralement consommation d'alcool  
PC : Pleine Conscience  
PCL-5 : PTSD (Post-Traumatic Stress Disorder) CheckList DSM-5  
PDEQ : Peritraumatic Dissociative Experiences Questionnaire (DISS)  
PPC : Plongée Pleine Conscience  
PTSD : Post-Traumatic Stress Disorder  
QI : Quotient Intellectuel  
RR : Risque Relatif  
SA : Soutien Amical  
SD : Standard Deviation  
SF : Soutien Familial  
SP : Soutien Professionnel  
SMT : Stimulation Magnétique Transcrânienne  
SNA : Système Nerveux Autonome  
TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale  
TP : Traitement Psychothérapeutique  
TrSom : Trouble du Sommeil  
TSA : Trouble de Stress Aigu  
TSA - : ne souffrant pas d'un TSA  
TSA + : souffrant d'un TSA  
TSPT : Trouble de Stress Post-Traumatique  
TSPT - : ne souffrant pas d'un TSPT  
TSPT + : souffrant d'un TSPT  
TTT : Traitement  
WTC : World Trade Center

## TABLE DES TABLEAUX ET FIGURES

### TABLEAUX

Tableau 1 : Pre-trauma factor bivariate analyses (PCL-5 phase 1) .....	83
Tableau 2 : Peritrauma and post-trauma factors bivariate analyses (PCL-5 phase 1).....	84
Tableau 3 : Phase 1 PTSD risk factors.....	85
Tableau 4 : Facteurs de risque de TSPT de six mois à 54 mois .....	92
Tableau 5 (Table 1 in article) : Categorical explanatory variables, description and univariate analysis (anovas) .....	117
Tableau 6 (Table 2 in article): Quantitative explanatory variables, description.....	118
Tableau 7 (Table 3 in article) : Multivariate analysis with a logistic regression .....	119
Tableau 8 : AUDIT scores before and 18/30 months after the trauma .....	145
Tableau 9 : AUD (Alcohol Use Disorder) evolution after the trauma .....	146
Tableau 10 : AUDIT evolution between 18 months and 30 months after the trauma.....	147
Tableau 11 : Scores PCL-5 moyens fonction du nombre de symptômes somatiques rapportés en lien avec le TSPT. ....	163
Tableau 12 : PCL-5, FMI and social support scores correlations with COVID-19 stress score (CPDI).....	170





## FIGURES

Figure 1 : Chronologie de la thèse.....	19
Figure 2 : Structure de la thèse .....	21
Figure 3 : Mécanismes du stress (26).....	33
Figure 4 : Évolution des symptômes du TSPT sur 20 ans (30).....	34
Figure 5 : Trajectoires du TSPT sur 20 ans (30) .....	34
Figure 6 : TSPT : Entre surmodulation et sous-modulation émotionnelle (26) .....	56
Figure 7 : Distribution des scores PCL-5 aux quatre phases .....	89
Figure 8 : Représentation graphique des scores de PCL-5 aux quatre temps .....	90
Figure 9 : Évolution du score PCL-5 et du score FMI sur 54 mois .....	91
Figure 10 : Interaction entre TSA et dissociation en phase 2 .....	93
Figure 11 : Interaction entre pleine conscience et dissociation en phase 1.....	93
Figure 12 : Interaction entre le score AUDIT avant et la dissociation en phase 2.....	94
Figure 13 (figure 1 in article) : Post Traumatic Stress Disorder trajectories (PTSD) and flow chart .....	116
Figure 14 : PCL-5 avant, après, à un mois, et à trois mois après le stage .....	134
Figure 15 : FMI avant, après, à un mois, et à trois mois après le stage.....	134
Figure 16 : Proportion de TSPT+ avant, après, à un mois, et à trois mois après le stage.....	135
Figure 17 : Mots décrivant les maux (!) somatiques ressentis en lien avec le TSPT (phase 2 et 3) .....	162
Figure 18 : PCL-5 en fonction du nombre de plainte(s) somatique(s) en phase 2.....	163
Figure 19 : PCL-5 en fonction du nombre de plainte(s) somatique(s) en phase 3.....	164
Figure 20 : Évolution of PCL-5 and FMI between 30 et 54 months fonction of COVID-19 stress score .....	169
Figure 21 : COVID-19 stress score (CPDI) fonction of mindfulness (FMI) and PTSD (PCL-5) scores .....	170
Figure 22 : PCL-5 (PTSD) mediation of FMI (Mindfulness) to CDPI (COVID-19 stress induced score).....	171
Figure 23 : Trajectoires sur 54 mois de la PCL-5 sur la cohorte (133 sujets) .....	180
Figure 24 : Trajectoires sur 54 mois de la PCL-5 simulées (133 simulations, méthode de Monte Carlo) .....	180
Figure 25 : Mécanismes de la pleine conscience sur le TSPT.....	183
Figure 26 : Nuage de mots utilisés pour décrire la prise en charge psychiatrique.....	189



## TABLE DES MATIÈRES

<b>1</b>	<b>PRÉAMBULE.....</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>STRUCTURE DE LA THÈSE .....</b>	<b>19</b>
2.1	Introduction .....	19
2.2	Résumé.....	23
2.3	Les études .....	25
2.3.1	BV13.....	25
2.3.2	DiveHope .....	25
<b>3</b>	<b>ÉTAT DE L'ART .....</b>	<b>27</b>
3.1	Trouble de Stress post-Traumatique (TSPT).....	27
3.1.1	Histoire.....	27
3.1.2	Nosographie.....	28
3.1.3	Clinique .....	29
3.1.4	Épidémiologie .....	30
3.1.5	TSPT et stress .....	32
3.1.6	Mémoire .....	35
3.1.7	Sommeil .....	36
3.1.8	Comorbidités et complications .....	37
3.1.9	Traitements.....	38
3.1.10	Que retenir ?.....	42
3.2	Pleine conscience et TSPT .....	45
3.2.1	Introduction .....	45
3.2.2	Définition et caractéristiques de la pleine conscience.....	45
3.2.3	Neurosciences de la pleine conscience.....	46
3.2.4	Pleine conscience et stress .....	47
3.2.5	Pleine conscience et TSPT .....	47
3.2.6	Pleine conscience et troubles de l'usage de substances.....	48
3.2.7	Pleine conscience et plainte somatique.....	48
3.2.8	Conclusion (sur la pleine conscience) .....	49
3.3	Prévention du TSPT .....	51
3.3.1	Introduction .....	51
3.3.2	Facteurs de risque du TSPT .....	52
3.3.3	Prévention primaire .....	58
3.3.4	Prévention secondaire .....	61
3.3.5	Prévention tertiaire.....	61



<b>4</b>	<b>RÉSULTATS À SIX MOIS (Article publié)</b>	<b>63</b>
4.1	Introduction	63
4.2	Résumé	65
4.3	Article	67
4.3.1	Introduction	67
4.3.2	Method	69
4.3.3	Results	71
4.3.4	Discussion	72
4.3.5	References	76
4.3.6	Tables	83
<b>5</b>	<b>PREMIERS RÉSULTATS À 54 MOIS</b>	<b>87</b>
5.1	Introduction	87
5.2	Méthode	88
5.3	Résultats préliminaires	88
5.3.1	Évolution clinique de la cohorte	88
5.3.2	Analyse univariée et interactions entre les facteurs de risques	91
5.3.1	Évolution temporelle des facteurs de risques	95
5.4	Structure de la publication principale	95
<b>6</b>	<b>ARTICLE PRINCEPS (Article soumis)</b>	<b>97</b>
6.1	Introduction	97
6.2	Key points	99
6.3	Abstract	101
6.4	Article	103
6.4.1	INTRODUCTION	103
6.4.2	METHOD	104
6.4.3	RESULTS	105
6.4.4	DISCUSSION	106
6.4.5	REFERENCES	109
6.4.6	FIGURES AND TABLES	116
<b>7</b>	<b>DIVEHOPE - Pleine conscience modifiable ?</b>	<b>121</b>
7.1	Introduction	121
7.2	Résumé	123
7.3	Article (à soumettre)	125
7.3.1	Introduction	125
7.3.2	Méthode	126
7.3.3	Résultats	133
7.3.4	Discussion	135



<b>8</b>	<b>PRÉVENTION TERTIAIRE</b>	<b>137</b>
8.1	TSPT et alcool	137
8.1.1	Introduction	137
8.1.2	Abstract	139
8.1.3	Article (à réviser)	141
8.2	TSPT et troubles somatiques	159
8.2.1	Introduction	159
8.2.2	Communication (à soumettre)	161
8.3	TSPT et COVID-19	165
8.3.1	Introduction	165
8.3.2	Communication (à soumettre)	167
<b>9</b>	<b>PERSPECTIVES EN PSYCHIATRIE COMPUTATIONNELLE</b>	<b>173</b>
9.1	Introduction	173
9.2	Modèles Bayésiens	173
9.2.1	Théorie	173
9.2.2	Plan expérimental possible	177
9.3	Modèle logNormal appliqué à la PCL-5	178
9.3.1	Théorie des actifs financiers	178
9.3.2	Application à la PCL-5	178
9.3.3	Paradigme expérimental	179
<b>10</b>	<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b>	<b>181</b>
10.1	Points clés	181
10.1.1	Prévalence du TSPT	181
10.1.2	Du TSA au TSPT	181
10.1.3	Pleine conscience	182
10.1.4	Autres facteurs de risque	184
10.2	Conclusion	187
10.3	Perspectives	189
<b>11</b>	<b>ANNEXES</b>	<b>191</b>
11.1	Annexe I : DSM-5	191
11.1.1	Critère du TSPT	191
11.1.2	Critères du TSA	192
11.2	Annexe II : BV13	194
11.2.1	Questionnaire BV13	194
11.2.2	Résumé du protocole BV13	205
11.2.3	Fiche d'information sujets BV13	211
11.3	Annexe III : DiveHope	214
11.3.1	Compte rendu de mission	214
11.3.2	Note d'information DiveHope	219
<b>12</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>231</b>





# **1 PRÉAMBULE**

À la suite des attentats du 13 novembre 2015, un afflux massif de patients atteints d'un trouble de stress aigu est venu consulter aux urgences de l'Hôtel-Dieu à Paris. Prévenir le Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT) était une priorité sans avoir de protocole bien défini. Chaque soignant optimisait avec son savoir-faire, si bien que les pratiques étaient hétéroclites. Au sein de l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA), la problématique de prévention du TSPT est au cœur du questionnement du département de neurophysiologie du stress. Un intérêt particulier y est porté aux bénéfices potentiels de la Disposition de Pleine Conscience (DPC) pour les patients atteints de pathologies liées au stress. La cohorte BV13 est née dans cet environnement quelques mois après les attentats, pour répondre à ce questionnement. Le projet BV13 a été hébergé et accompagné par l'IRBA, et soutenu par le CNRS.

Le projet DiveHope, étude pilote sur la plongée en pleine conscience pour améliorer la DPC et donc réduire les symptômes du TSPT, a été soutenu par la Fondation d'Aide aux Victimes du Terrorisme (FAVT) et a été accompagné par l'IRBA sur le plan de la recherche clinique.

Le Dr Lionel Gibert, Praticien Hospitalier à l'APHP et Médecin Chef, réserviste au sein du Service de Santé des Armées, a été l'initiateur du projet BV13 et l'a mené du début à la fin. Il a été le référent sur les plans de la recherche clinique et de la psychiatrie du projet DiveHope.

Le Pr. Marion Trousselard, chef du service de neurophysiologie du stress de l'IRBA, a accompagné le travail du Dr Lionel Gibert sur BV13 et DiveHope. Le Pr. Bruno Falissard a encadré le travail de thèse sur toute la période, longue de 54 mois.

Un article a été publié sur les résultats de BV13 à six mois. L'article princeps présente les résultats finaux à 54 mois. Il a été soumis et est « under review ». L'article sur les résultats DiveHope (modification de la disposition de pleine conscience par la plongée méditative) est à soumettre. Trois projets d'articles sont en cours sur la prévention tertiaire. Le premier concerne le trouble de l'usage de l'alcool. Le second étudie les troubles somatiques perçus par les sujets

comme en lien avec leur TSPT. Le troisième analyse les effets du stress surajouté par la crise de la COVID-19 et le rôle de la pleine conscience dans ce lien.

Par mesure de simplicité et de légèreté, le terme de pleine conscience est souvent utilisé en lieu et place de la disposition de pleine conscience. La forme de la thèse impose le mélange du français à l'anglais.

## 2 STRUCTURE DE LA THÈSE

### 2.1 INTRODUCTION

La prévention primaire permet de limiter l'incidence d'une maladie, la prévention secondaire, la prévalence et la prévention tertiaire, les complications. Comment améliorer les pratiques de préventions du Trouble de Stress Post-Traumatique ? Les programmes de méditation thérapeutique doivent-ils prendre une place importante dans ces pratiques ? Les attentats terroristes du 13 novembre 2015 à Paris obligent à monter un projet de recherche au long cours pour apporter des réponses à ces questions.

Le schéma ci-dessous décrit la chronologie de la thèse.

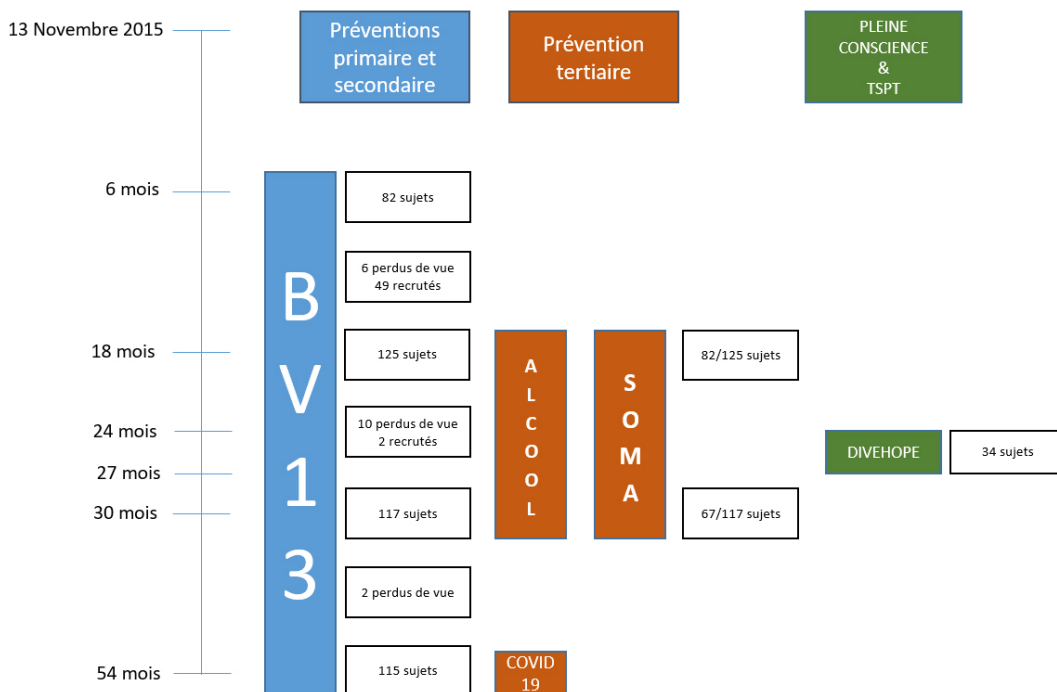


Figure 1 : Chronologie de la thèse

La première étape du projet consiste à identifier les facteurs de risque classiques du TSPT suite à un attentat terroriste. La mesure des dispositions de pleine conscience a été intégrée dès les premiers travaux. Les facteurs de risque d'une maladie sont la base des préventions primaire et secondaire. Ils permettent en particulier d'identifier les sujets à suivre avec une plus grande intensité. Ils appartiennent à deux grandes classes. Les facteurs non modifiables, comme l'âge, le genre ou les antécédents, forment la première classe. Les facteurs modifiables, comme le soutien social, constituent la deuxième classe. Tous permettent d'identifier les patients à

risque et à suivre avec attention. Seulement les seconds peuvent être intégrés et être efficaces dans les programmes de prévention au long cours. Dans cette première étape de notre travail, les facteurs de risque identifiés classiques sont retrouvés. La pleine conscience est aussi identifiée comme facteur protecteur de manière très significative. La question s'est alors posée de savoir dans quelle catégorie classer la pleine conscience. Est-ce un facteur de risque modifiable ou non modifiable ?

L'étude DIVEHOPE, deuxième étape du projet, doit permettre de répondre à cette question. Elle a pour objectif de tester les effets de la plongée méditative sur les symptômes du TSPT et d'étudier l'évolution des dispositions de pleine conscience des individus.

En parallèle à ces questions sur les préventions primaire et secondaire, nous étudions, sous trois angles, les complications liées au TSPT et leurs liens avec la pleine conscience afin de limiter leur apparition (prévention tertiaire). Le trouble de l'usage de l'alcool (TUA) est une comorbidité fréquente du TSPT aux complications sévères. C'est notre premier angle d'attaque. Les troubles somatiques perçus comme liés au TSPT sont le second. Enfin la dernière phase du projet s'est déroulée pendant la crise sanitaire de la COVID-19 et nous a permis d'étudier l'impact d'un stressor extérieur sur les symptômes du TSPT ainsi que le rôle protecteur éventuel de la pleine conscience.

Tous les sujets de la cohorte BV13 ont subi strictement le même traumatisme au même moment. Volontairement nous avons écarté les expositions indirectes pour rendre les résultats plus pertinents et plus rigoureux.

Ainsi l'ensemble du travail livre une approche homogène à défaut d'être exhaustive sur les aspects préventifs du TSPT et le rôle protecteur de la pleine conscience. Cela permet de conclure raisonnablement à la pertinence d'inclure systématiquement des pratiques méditatives dans les programmes de prévention du TSPT.

Le schéma ci-dessous dessine dans le temps les différentes étapes du projet.

## STRUCTURE DE LA THÈSE

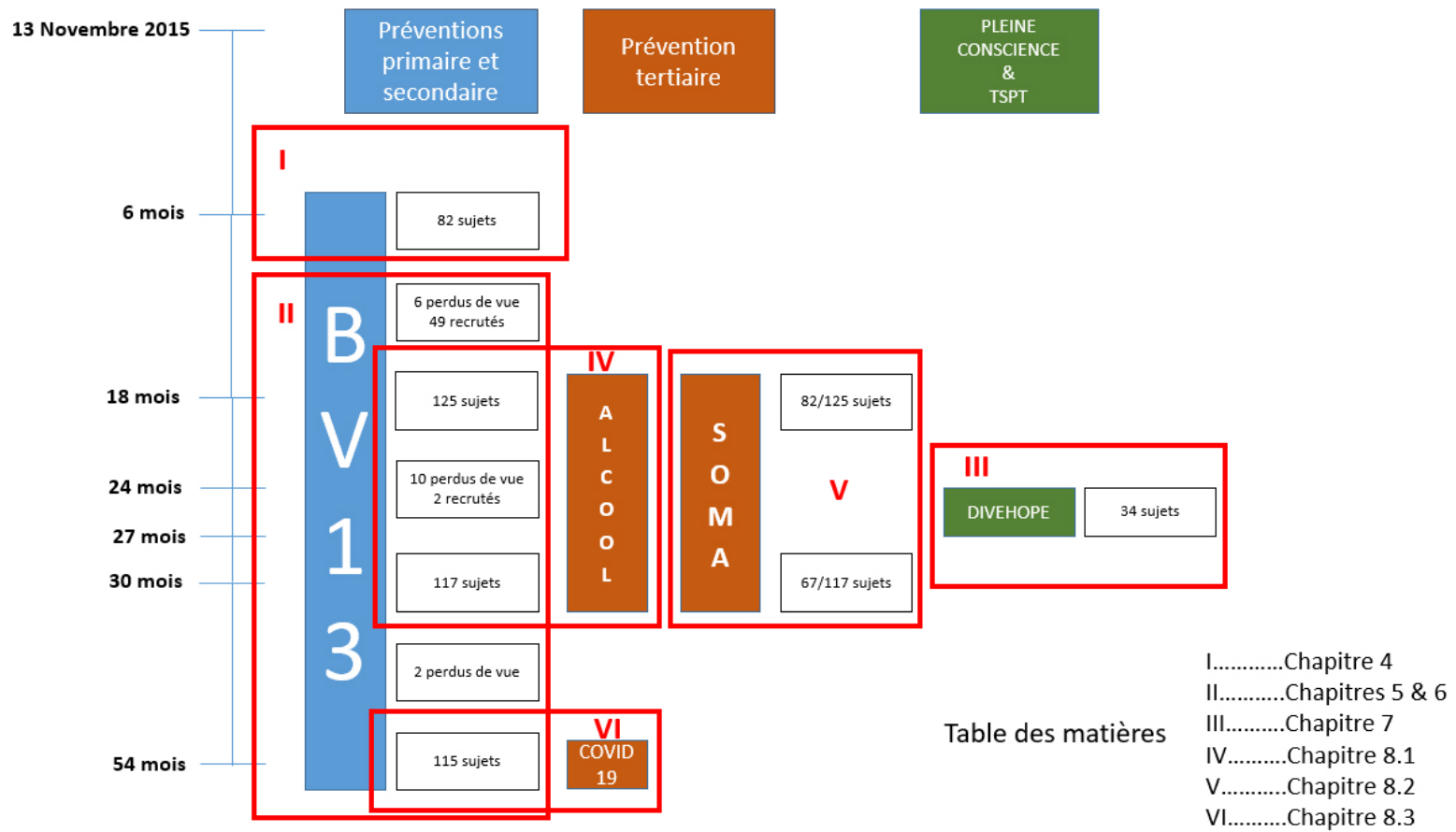


Figure 2 : Structure de la thèse



## 2.2 RÉSUMÉ

Le TSPT est une maladie fréquente chronique et invalidante. Les traitements curatifs ne sont que partiellement efficaces et les programmes de prévention peu « protocolisés ». La pleine conscience apporte des bénéfices dans les pathologies liées au stress. Notre objectif principal est de montrer le rôle protecteur clé de la pleine conscience contre le TSPT. Le bénéfice clinique attendu est l'intégration de la pleine conscience dans des programmes de prévention du TSPT. Nous posons deux questions principales.

### Question 1 :

La pleine conscience est-elle un facteur protecteur clé de l'évolution du TSPT ?

Le cadre théorique pour répondre à cette première question est celui d'une étude de cohorte prospective sur 133 sujets pendant 54 mois (BV13).

Nous concluons que la pleine conscience est un facteur protecteur fort et constant de 6 à 54 mois. Les odds ratios ajustés sont 0,81 (six mois), 0,88 (18 mois), 0,82 (30 mois), et 0,81 (54 mois). Ils sont tous significatifs.

### Question 2 :

La pleine conscience est-elle un facteur protecteur modifiable du TSPT ?

Le cadre théorique pour répondre à cette deuxième question est celui d'un essai thérapeutique randomisé contrôlé incluant 34 sujets lors d'un stage de 10 jours en Guadeloupe. Un groupe a réalisé un stage de plongée en pleine conscience. Le groupe contrôle a réalisé un stage multisports.

Nous concluons que la pleine conscience est un facteur protecteur modifiable du TSPT mais que cela nécessite un entraînement constant pour que cette amélioration s'inscrive dans le temps.

Pendant notre cheminement, dans le cadre des préventions primaire, secondaire et tertiaire du TSPT nous répondons aussi aux questions subsidiaires suivantes :



## Questions subsidiaires :

### Quelle est l'évolution de la prévalence du TSPT ?

La prévalence du TSPT à 6 mois s'élève à 74 % à six mois puis diminue régulièrement avec le temps, mais reste à 42 % à 54 mois.

### Comment caractériser l'évolution du TSA au TSPT ?

Le TSA serait une entité à part, les individus de genre féminin y seraient plus sensibles et l'intervalle libre entre le TSA et le TSPT pourrait être long de un à six mois.

### Quels sont les autres facteurs de risque de développer le TSPT ?

Le soutien social est un facteur protecteur après 18 mois.

Le trouble de stress aigu sévère et la dissociation péri-traumatique sont des facteurs de risque du TSPT respectivement à six mois et à 18 mois.

### La pleine conscience protège-t-elle d'un élément de stress supplémentaire ?

La pleine conscience est un facteur protecteur face aux stressseurs externes similaires à la crise sanitaire liée à la COVID-19. Le TSPT est médiateur de la relation entre la disposition de pleine conscience et le niveau de stress engendré par la crise sanitaire de la COVID-19.

### Comment caractériser les comorbidités addictives et somatiques du TSPT ?

Le TSPT est un facteur de risque de développer un Trouble de l'Usage de l'Alcool.

Le nombre de pathologies somatiques perçues comme une conséquence du TSPT est proportionnel au score PCL-5.

### Comment modéliser l'évolution dynamique du TSPT ?

Le paradigme bayésien pose les bases d'une modélisation du TSPT incluant comme paramètre premier la disposition de pleine conscience de l'individu.

Les modèles stochastiques pourraient servir à la modélisation de l'impact psychiatrique d'un événement du type des attentats terroristes. Ils intégreraient les différents facteurs de risque comme paramètres et en particulier la pleine conscience.

Au total, la pleine conscience est un facteur protecteur solide du TSPT qu'il pourrait être pertinent d'intégrer dans des programmes de prévention primaire, secondaire et tertiaire.

## 2.3 LES ÉTUDES

### 2.3.1 BV13

Le projet (étude BV13) a été sélectionné et financé par le CNRS, suite à l'appel d'offres de son Président, Alain Fuchs. Il a bénéficié d'un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) de Tours (résumé du protocole et lettre d'information aux patients en annexe II). Le numéro "clinical trial" (*ClinicalTrials.gov Identifier*) de BV13 est le NCT02853513. Le cadre méthodologique est une étude de cohorte prospective analytique de patients directement impliqués dans les attentats terroristes du 13 novembre 2015. Pour augmenter la pertinence des données, nous avons fait le choix de n'intégrer que les sujets présents dans l'enceinte de la salle de concert du Bataclan. Le recueil de données a été fait sur une période de 54 mois afin de disposer d'un suivi sur le moyen et long terme pour augmenter la pertinence des résultats.

### 2.3.2 DiveHope

Pendant le cours de nos investigations, nous avons voulu mettre en pratique l'idée que la DPC était un facteur protecteur modifiable du TSPT et avait un effet bénéfique pour les patients atteints d'un TSPT. Nous avons donc mis en place l'étude pilote DiveHope, essai randomisé contrôlé (plongée en pleine conscience contre multisports) qui a pris place avec 34 sujets en Guadeloupe du 18 au 30 novembre 2017. Le financement de l'étude a été assuré par la Fondation d'Aide aux Victimes du Terrorisme (FAVT). Il a bénéficié d'un avis favorable du CPP Sud-Est VI. Le numéro "clinical trial" (*ClinicalTrials.gov Identifier*) de DiveHope est le NCT03332290. Le critère d'inclusion principal était de souffrir d'un TSPT en lien avec les attentats du 13 novembre 2015. Les mesures ont été réalisées un mois et trois mois après le stage en Guadeloupe.



## **3 ÉTAT DE L'ART**

### **3.1 TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE (TSPT)**

Le Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT) est une maladie psychiatrique chronique sévère qui peut se développer après une exposition directe, voire indirecte, à des événements traumatisants menaçant la vie ou l'intégrité physique. La violence interpersonnelle, le viol, les situations de combat militaire, les accidents, les catastrophes naturelles, les attentats terroristes sont pourvoyeurs de TSPT. Sa prévalence dépend des critères diagnostiques qui diffèrent d'une classification à une autre. La prévalence sur une vie entière serait de 7,8 % (1) (2).

La physiopathologie du TSPT est complexe et encore mal comprise. Les mécanismes sous-jacents impliquent des approches neurologiques, endocriniennes, biologiques, génétiques et psychanalytiques avec des interactions complexes.

La symptomatologie repose sur quatre piliers (DSM-5) (3) : un envahissement psychique par l'événement, un syndrome d'évitement, une dégradation de l'humeur et des capacités cognitives, et une altération des fonctions d'éveil (hypervigilance).

La prévention s'appuie sur des programmes définis grâce à des preuves scientifiques.

La DPC, capacité à appréhender l'instant présent tel qu'il est sans jugement et tranquillement, permet de surmonter certaines situations de stress (4) (5). Nous cherchons à montrer comment et pourquoi la DPC peut et doit prendre un rôle important dans la prévention du TSPT.

#### **3.1.1 Histoire**

On retrouve les premières descriptions de stress post-traumatique dans les récits de guerre les plus anciens. 350 ans avant J.-C., Hérodote décrit, presque en clinicien, la cécité hystérique sur le champ de bataille d'Epizelos, combattant athénien de la bataille de Marathon. Plus près de nous, Charles X décrit ses reviviscences du massacre de la Saint-Barthélemy dont il fut témoin en 1572. Pinel rapporte le cas du philosophe Pascal souffrant d'une « névrose traumatique » suite à l'accident de carrosse dont il a été victime. Ce terme de névroses traumatiques a été

créé en 1888 par l'allemand Hermann Oppenheim pour désigner les troubles psychiques consécutifs aux accidents de train en particulier. À ce stade de la théorisation, les reviviscences sont au premier plan de la description clinique. Pierre Janet décrit, en 1889, 20 cas d'hystérie et de neurasthénie dont il découvre, selon lui, l'origine traumatique grâce à des séances d'hypnose. Il décrit une dissociation de la conscience et des actes automatiques. Freud, qui assiste aux conférences de Pierre Janet, comprend toutes les similitudes avec ses recherches. Il détaille alors le concept de dissociation et défend (avec Breuer) un mode de prise en charge cathartique de ces hystéries. Milián décrit, en 1915, le futur TSPT dont souffrent les poilus sous le terme d'*hypnose des batailles*. La psychiatrie militaire prend ensuite le relais dans la recherche et la mise en place de traitements liés au TSPT. Les vétérans de la guerre du Vietnam paient un lourd tribut à ce trouble et constituent la première population systématiquement étudiée spécifiquement pour le TSPT. L'apparition de la classification DSM des troubles mentaux permet, avec quelques allers-retours, une définition rigoureuse et singulière du TSPT (6).

### 3.1.2 Nosographie

Les classifications et les manuels présentent en règle générale des définitions singulières du TSPT et non pas le TSPT comme une sous-catégorie d'un trouble anxio-dépressif. Dans le DSM-5, le TSPT appartient à la catégorie des troubles liés aux traumatismes et au stress. Les deux systèmes les plus utilisés pour décrire le TSPT sont le DSM-5 (3) et la CIM-11 (7). La principale différence entre les définitions est que la CIM-11 n'intègre pas les symptômes de troubles de l'humeur dans sa définition. Ceci réduit significativement le taux de comorbidité entre le TSPT et les troubles anxio-dépressifs (8) pour la CIM-11.

Sur un groupe de 434 patients ayant un historique d'agression sexuelle dans l'enfance, 60 % présenteraient un TSPT selon le DSM-5 alors qu'il ne serait que 49 % selon la classification CIM-11. L'explication résiderait dans la plus faible importance des symptômes de reviviscence dans la CIM-11 par rapport au DSM-5. De la même manière, le niveau de comorbidité avec les troubles anxieux est supérieur quand le DSM-5 est utilisé (9).

La définition du TSPT contient une description du facteur déclenchant contrairement à la plupart des autres troubles psychiatriques. Ce facteur déclenchant fait débat. Sa description a évolué entre le DSM-IV et le DSM-5 en incluant les expositions durables et répétées mais indirectes à l'événement traumatogène (traumatisme vicariant). Le DSM-IV mentionne dans ses critères le sentiment de peur intense, d'impuissance ou d'horreur de l'individu face à une

menace vitale. Une étude portant sur 52 826 interviews a montré que la suppression de ce critère permettait une simplification du diagnostic et n'élargissait que très peu le nombre de patients souffrant du trouble, la prévalence passant de 3,64 % à 3,69 %. Cette étude rend les discussions sur la définition du facteur déclenchant moins fondamentales (10).

Les différentes dimensions cliniques définissant le TSPT permettent non seulement de préciser le cadre nosographique, mais impactent aussi la thérapeutique. À chaque axe clinique correspond théoriquement une "arme" thérapeutique. Une étude sur 954 intervenants sur le site des attentats du WTC a montré non seulement qu'une vision en quatre axes (reviviscences, hyperréactivité, évitement et altération négative des cognitions et de l'humeur) était plus pertinente que la définition à 3 axes du DSM-IV (sans l'évitement qui était intégré dans les autres dimensions), mais aussi que le traitement de l'axe dysphorie permet, indépendamment des autres dimensions cliniques, d'améliorer le fonctionnement social des patients. Chez les patients souffrant d'un mésusage de l'alcool, l'amélioration du syndrome d'évitement permet une baisse de la souffrance sociale et du mésusage de substances (11).

Au total, le TSPT est considéré comme une pathologie singulière. Les différentes définitions apportent des éclairages complémentaires et questionnent directement les modalités de prises en charge.

### **3.1.3 Clinique**

Quatre grandes catégories de symptômes sont décrites dans le DSM-5 (3). Leur présence, leur intensité et leur dynamique d'apparition peuvent être très différentes d'un patient à l'autre.

1- Les reviviscences englobent les pensées intrusives, les cauchemars, les flash-back.

2- Le syndrome d'évitement consiste en la mise en place de stratégies pour éviter tout ce qui peut rappeler l'événement, quelles que soient ces stratégies.

3- Un syndrome dépressif incluant anhédonie, asthénie, douleur morale, ralentissement, sentiment de culpabilité, mésestime de soi, retrait social, idées négatives, voire suicidaires, s'installe presque systématiquement au moins partiellement. Les patients présentent souvent des troubles de l'attention, de la concentration et de la mémoire.

L'exposition traumatique est un prérequis au TSPT. Il n'y a aucun prérequis à la définition du syndrome dépressif. Il est dès lors intéressant de comparer la prévalence de l'épisode dépressif majeur et du TSPT dans le cadre d'un événement traumatique important. Une étude a porté sur 373 exposés aux attentats du WTC en septembre 2001. La prévalence de l'épisode dépressif

majeur est supérieure à celle du TSPT. Ces résultats suggèrent des mécanismes différents entre le TSPT et la dépression au décours d'un événement traumatique (12).

4- L'état d'éveil est altéré et volatile avec, en particulier, une hypervigilance. L'irritabilité, symptôme fréquent, fait partie de plusieurs catégories. Les troubles du sommeil sont multiples : temps d'endormissement allongé, réveils multiples et précoces, cauchemars. Certains patients décrivent des hallucinations hypnopompiques et hypnagogiques qui sont significativement plus fréquentes chez les patients atteints de TSPT (13).

Le syndrome dissociatif comprenant dépersonnalisation (sentiment de détachement de soi) et/ou déréalisation (sentiment d'environnement irréel) signe le sous-type dissociatif, le cas échéant.

Le TSPT est dit "à expression retardée" si la symptomatologie complète n'est présente que six mois après l'événement.

La clinique du TSPT est évolutive et chaque nouveau traumatisme ravive la somme de tous les anciens. Une étude sur 18 896 intervenants sur le site du WTC montre que des événements de vie stressants contribuent à maintenir la symptomatologie du TSPT (14).

Au total, la souffrance psychique, multi-axiale, importante et fluctuante s'exprime différemment chez chaque patient sans pour autant remettre en cause l'unité clinique du trouble.

### **3.1.4 Épidémiologie**

La prévalence du TSPT retrouvée dans la population générale et dans les groupes à risque n'est pas homogène dans la littérature comme nous l'avons mentionnée en introduction. Les contextes traumatiques et les méthodes diagnostiques sont hétérogènes. Pour un même groupe de policiers de la ville de Montréal, les prévalences vont de 3 à 9 % en fonction de la méthode diagnostique utilisée (15). En revanche, la littérature montre uniformément que le TSPT est une pathologie chronique et fluctuante en particulier dans les groupes à risque (16).

#### **3.1.4.1 Population générale**

Dans la population générale, la prévalence du TSPT varie d'une étude à l'autre, d'une définition à une autre. Nous mentionnons en introduction l'étude de Kessler (1) (17) qui livre les statistiques suivantes : prévalence des expositions traumatiques à 60,7 % pour les hommes et à 51,2 % pour les femmes, et respectivement une prévalence du TSPT sur la vie entière de 5 % et

10,4 % (7,8 % au total). Le programme "European Study of the Epidemiology of Mental Disorders" (ESEMeD) (18) qui porte sur 21 425 personnes trouve une prévalence globale à 1,9 % (0,9 % chez les hommes et 2,9 % chez les femmes).

### **3.1.4.2 Populations spécifiques**

#### **3.1.4.2.1 Exemple des intervenants du WTC**

Parmi les intervenants des attentats du WTC, en 2001, 9,7 % aujourd'hui souffrent encore de TSPT et 5,9 % présentent encore des symptômes. 15 ans après, les effets du traumatisme sont encore présents. Le TSPT a aussi un impact majeur sur la qualité de vie indépendamment des comorbidités psychiatriques (19).

Parmi les survivants non intervenants des attentats du WTC en 2001, 14 % ont souffert d'un TSPT et 26 % d'un trouble de l'humeur majeur de type dépressif (étude sur 373 employés dans les tours qui étaient présents au moment des faits, réalisée trois ans après les faits). Dans le groupe des employés répondant aux critères d'exposition du TSPT, certains évoluent vers un TSPT alors que d'autres vont présenter un épisode dépressif majeur. Ces deux trajectoires psychopathologiques différentes clairement identifiées confortent l'hypothèse de mécanismes différents entre le trouble de l'humeur et le TSPT (12).

5 650 pompiers, qui sont intervenus au moment des attaques terroristes du WTC, ont été évalués à trois-six mois et à trois ans pour déterminer la prévalence du TSPT dans cette population d'intervenants. 15,5 % présentaient un probable TSPT après les événements, 8,6 % à trois-six mois et 11,1 % à trois ans (20).

Les secouristes directs ne sont pas les seuls exposés aux attentats terroristes. 2 960 travailleurs non-secouristes qui ont travaillé sur le site du WTC après les attentats, en 2001, présentent les mêmes facteurs de risque de développer un TSPT que les secouristes immédiats. Quatre ans après les faits, 8,4 % présentaient encore un TSPT (21). Le TSPT évolue aussi au gré des événements de vie ultérieurs avec un probable effet cumulatif des nouveaux traumatismes (22).

#### **3.1.4.2.2 Les militaires**

Les militaires sont par nature un groupe à risque de développer un TSPT. Sur 1 632 vétérans du Vietnam suivis de 1987 à 2011, 16 % étaient morts en 2011, avec un risque relatif de décès de deux pour ceux souffrant d'un TSPT (23).

Cette mortalité accrue des vétérans souffrant d'un TSPT est d'autant plus préoccupante que



l'on estime approximativement à 271 000 les vétérans du Vietnam concernés. Ces chiffres montrent combien il faut instaurer un suivi au très long cours. Nous sommes aujourd'hui 40 ans après les faits. La prévalence du TSPT chez les vétérans du Vietnam est estimée entre 4,5 % selon l'échelle CAPS-5 et 11,2 % selon la PCL-5 (24).

### **3.1.5 TSPT et stress**

Seyle propose une modélisation du stress en trois phases (Syndrome Général d'Adaptation, SGA) : l'alarme, la résistance et l'épuisement. Schématiquement la réponse est d'abord adrénurgique puis corticotrope et évolue, ou pas, vers un état de dérèglement de l'homéostasie, avec épuisement en cas de maintien de stressseurs trop prolongés. La neuroendocrinologie a détaillé les axes d'ajustement. Le stress active des mécanismes cataboliques : stimulation de l'axe corticotrope et du système nerveux autonome (SNA) sympathique, et retrait du SNA parasympathique (25). La récupération passe par des voies anaboliques impliquant notamment le sommeil et l'activation du tonus vague (SNA parasympathique) (Figure 3).

Les premières heures faisant suite à l'exposition au stressseur présentent la caractéristique très particulière de faire coïncider les mécanismes neurobiologiques du stress et ceux de l'inscription traumatique. C'est probablement à ce moment que se mettent en place les mécanismes conduisant au TSPT. Il est donc indispensable de reconstruire un concept de la phase péri-traumatique qui permet de dégager des éléments cliniques cohérents, cliniquement exploitables, et prédictifs de l'évolution de la phase péri-traumatique en TSPT. Ce regard implique une prise en compte de la symptomatologie de stress et de la reconstruction neurobiologique des mécanismes impliqués. L'homéostasie, concept décrit en premier par Claude Bernard, caractérise un système en équilibre stable, qui a donc toujours tendance à revenir vers son état basal. Le stress (réaction de stress) reflète les effets perturbateurs des changements de l'environnement (stressseurs) sur notre "écosystème". En réponse, l'organisme tout entier se mobilise pour conserver son homéostasie.

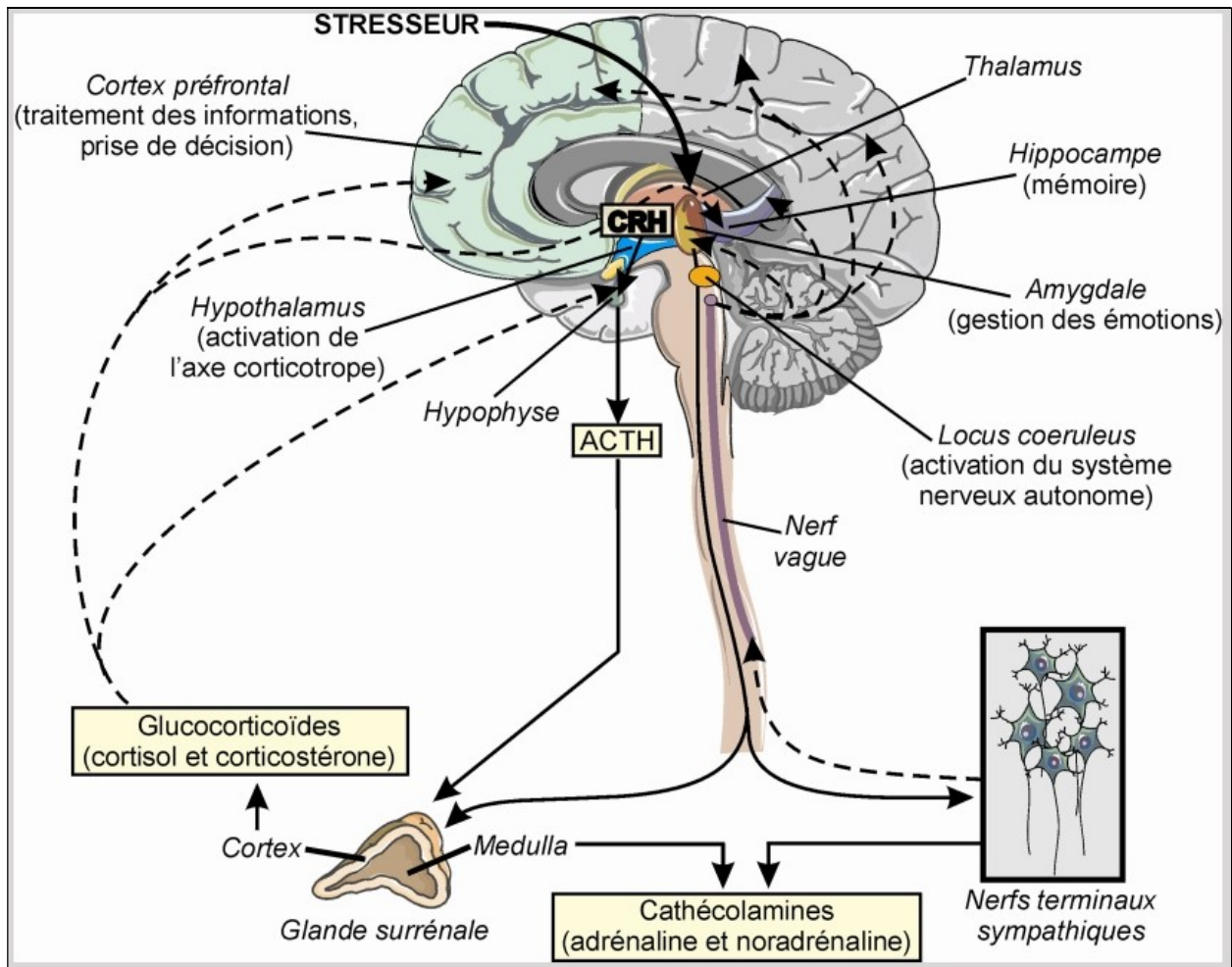


Figure 3 : Mécanismes du stress (26)

[http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/217/Chapitre\\_12.html](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/217/Chapitre_12.html)

La répétition des stressseurs impacte le coût biologique des réponses de stress. Le stress répété déclenche d'autres mécanismes d'adaptation au prix d'un risque de dérive fonctionnelle susceptible de conduire à un dysfonctionnement durable. Dans les années soixante, le concept d'ajustements cognitivo-émotionnels en réponse à des stressseurs est développé, par Lazarus en particulier. Le primum movens de toutes les pathologies liées au stress serait donc l'incapacité de l'individu, lors de sa réponse au stressseur, de maintenir une homéostasie psychique. Les coûts minima requis de la réponse dépassent les ressources de l'individu. Ces coûts entrent dans le cadre de la théorie de l'allostasie qui caractérise le processus de rétablissement ou non de l'homéostasie en présence d'une contrainte (27) (28). L'impact des événements de vie dans l'évolution clinique du TSPT en termes de rémission/rechute interroge les mécanismes d'allostasie pour mieux comprendre les différentes trajectoires observées (Figure 4 et 5). Les liens entre les mécanismes de stress et la survenue d'un TSPT demandent à être encore mieux compris. Le TSPT est-il le fait d'un état de stress « dépassé » qui s'insère dans un continuum quantitatif allant jusqu'à l'épuisement selon le modèle expérimental de la peur (29) ou s'agit-il

d'un phénomène qualitativement différent répondant à une psychopathologie psychiatrique spécifique ? La réponse n'est pas connue.

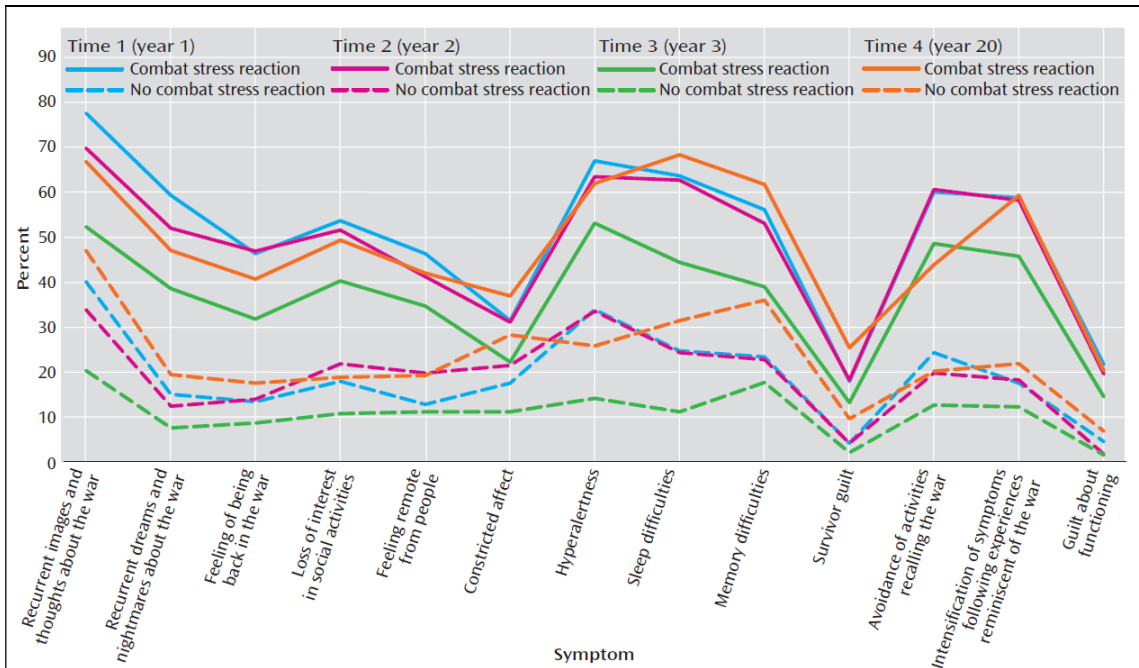
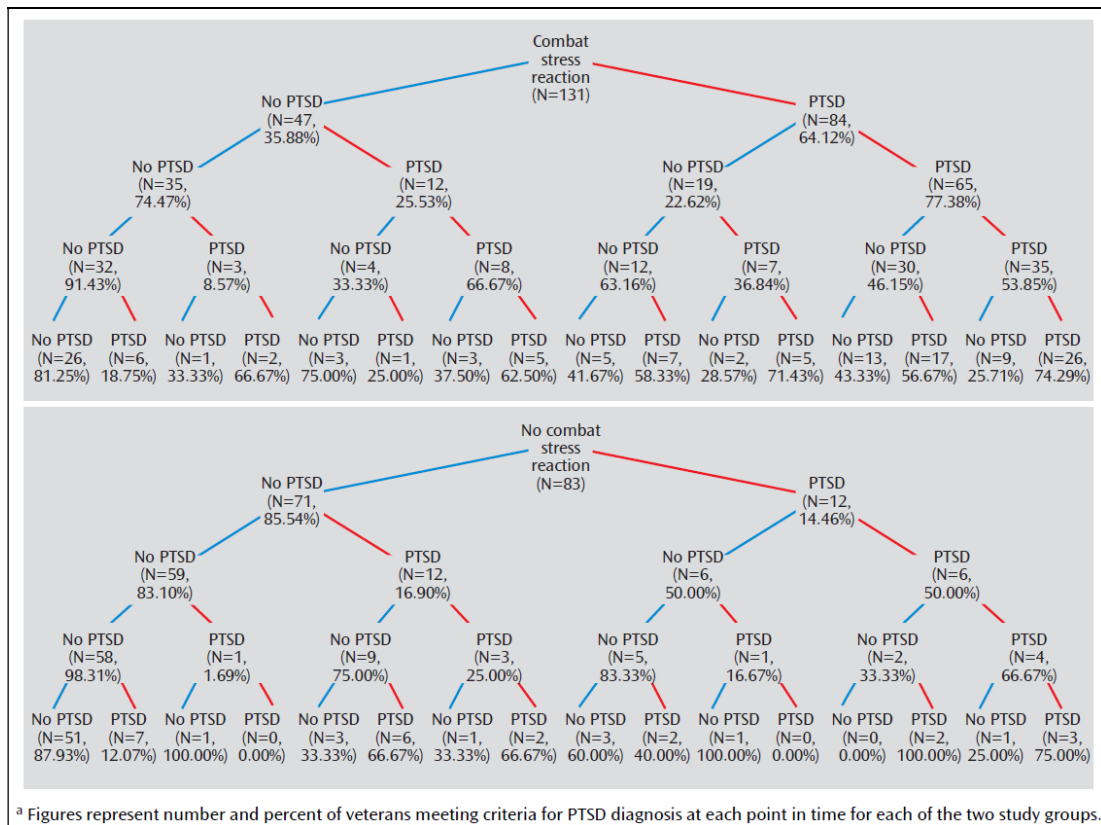


Figure 4 : Évolution des symptômes du TSPT sur 20 ans (30)



<sup>a</sup> Figures represent number and percent of veterans meeting criteria for PTSD diagnosis at each point in time for each of the two study groups.

Figure 5 : Trajectoires du TSPT sur 20 ans (30)

### 3.1.6 Mémoire

La clinique du TSPT est liée à la mémorisation initiale du traumatisme et à la gestion ultérieure de l'information. Le surgissement impromptu avec ou sans facteur déclenchant (aussi anodin soit-il) de ces informations mémorisées est au cœur de la clinique du TSPT. On peut raisonnablement émettre l'hypothèse qu'un vécu profondément négatif de l'événement traumatisant et de ses conséquences entraîne une perturbation du stockage mnésique. En particulier l'événement est plus susceptible de s'imposer au présent au patient souffrant de TSPT. S'agit-il d'un excès de mémorisation, d'un défaut d'extinction d'une mémoire traumatique ou d'un défaut structurel du système mnésique développé au moment de l'encodage ? La mémoire autobiographique est-elle gérée distinctement ?

Des essais thérapeutiques sont en cours avec pour objectif de bloquer la reconsolidation mnésique du traumatisme (31). Même s'il existe maintenant quelques éléments de preuve encore fragiles, les mécanismes restent mal connus et en particulier les liens entre la mémoire court terme et la mémoire long terme. Cela explique sans doute la multitude de molécules essayées pour freiner cette reconsolidation dont le cortisol, le propranolol, un bêtabloquant et la morphine. Stimuler le processus d'effacement mnésique est une autre voie de recherche. Un papillon blanc sort d'entre les rayures d'un zèbre (32). Les capacités d'encodage mnésique des stimuli non traumatiques dépendent de la sévérité des symptômes du TSPT. La performance mnésique est corrélée négativement avec la sévérité du TSPT (33).

Les voies de développement sont multiples pour essayer de comprendre pourquoi un stimulus complètement indépendant du traumatisme initial provoque une peur généralisée chez les patients atteints d'un TSPT (34). L'atténuation ou la persistance d'une empreinte mnésique d'un souvenir stressant a été étudiée grâce à des modèles animaux murins avec des résultats disparates (35) (36).

Le stress façonne la mémoire. La mémorisation des situations de danger est capitale pour la survie de l'espèce. Des modèles animaux montrent que l'adrénaline et le cortisol facilitent la consolidation en mémoire. L'impact du stress sur la récupération d'informations en mémoire est au contraire négatif. Le stress provoque un fonctionnement plus rigide de l'encodage mnésique. Il peut modifier la contribution de multiples systèmes de mémoire anatomiquement et fonctionnellement distincts. Il favorise un changement de système mnésique en optant pour des systèmes de mémoire rigides dits "d'habitude". Il limite ponctuellement les systèmes

mnésiques plus souples de mémoires plus élaborées dits « cognitifs ». Ces phénomènes sont probablement adaptatifs, mais peuvent représenter aussi une forme de vulnérabilité, chacun ayant une propension basale pour tel ou tel système mnésique. Le fonctionnement mnésique évolue très rapidement après les situations de stress. Ces réactions physiologiques semblent dépassées lors de l'apparition d'un TSPT (37) (38).

Les processus de formation et de stockage en mémoire sont complexes et dynamiques. Une fois que les souvenirs sont consolidés, ils ne sont pas nécessairement fixes, mais pourraient être modifiés longtemps après le stockage. En particulier, des souvenirs stables peuvent entrer dans un état instable lorsqu'ils sont repris consciemment. Ce processus dit de reconsolidation est susceptible de modifier même le contenu. Mieux compris, il devrait permettre des avancées sur les plans thérapeutique et fondamentale (39).

Les modifications de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et de la mémoire hippocampique ont été associées au TSPT. L'administration de glucocorticoïdes exogènes aboutit à une altération transitoire de la mémoire déclarative chez les sujets sains. Une étude a évalué les effets de la dexaméthasone (cortisol exogène) sur la mémoire déclarative chez les patients atteints du TSPT. 42 participants dont 14 souffrant de TSPT ont reçu soit de la dexaméthasone, soit un placebo. Les sujets sains ont vu leurs capacités mnésiques dégradées contrairement à ceux souffrant d'un TSPT. Cela est cohérent avec le dérèglement des récepteurs aux glucocorticoïdes retrouvé chez les patients TSPT+ dont l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est probablement dérégulé (40).

### **3.1.7 Sommeil**

L'insomnie est un symptôme extrêmement fréquent dans les TSA et les TSPT. Ces troubles du sommeil qui apparaissent tôt ont une valeur prédictive de l'émergence du TSPT (41). Ce fait pourrait s'expliquer par le lien entre mémorisation de peur et survenue de troubles du sommeil. (42)

Le rôle du sommeil dans la gestion du stress et des émotions et les processus mnésiques que cela entraîne a été décrit dans de nombreuses publications. Mais aucun profil clair de sommeil n'a été décrit comme caractéristique du TSPT et en particulier aucune description de la phase dite REM (Rapid Eye Movement). Les mécanismes biologiques sous-jacents aux interactions entre les troubles du sommeil et le TSPT ne sont pas connus. La variabilité interindividuelle est probablement très importante. Les troubles du sommeil sont une conséquence du TSPT, mais il existe aussi une vulnérabilité chez les individus dont le sommeil était déjà perturbé avant

l'événement traumatique (43). Les stratégies préventives peuvent intervenir sur ce facteur de vulnérabilité. Sur le plan du sommeil immédiatement après le traumatisme, il n'existe pas de consensus sur la prise en charge spécifique des insomnies.

Il est probable que les troubles du sommeil sévères constatés chez certains patients perturbent l'efficacité des premières lignes de traitement. Les mécanismes des troubles du sommeil liés au sommeil REM et le lien avec les pathologies psychiatriques dans lesquels le sommeil est perturbé forment un champ de recherche vierge ou presque (44).

### **3.1.8 Comorbidités et complications**

#### **3.1.8.1 Comorbidités psychiatriques**

Les comorbidités psychiatriques des patients souffrant d'un TSPT sont nombreuses : troubles anxio-dépressifs, idées suicidaires, mésusages de substances. Ces patients ont un risque accru de passage à l'acte suicidaire. Le mésusage de l'alcool est le premier facteur de risque de ce passage à l'acte selon une étude rétrospective épidémiologique sur 9 282 patients. Une surveillance rapprochée des abus de substances chez ces patients permettrait de limiter le risque suicidaire (45).

L'épisode dépressif majeur et le trouble anxieux généralisé sont des comorbidités fréquentes du TSPT(46). Une méta-analyse incluant 6 670 patients grâce à 57 publications retrouve une prévalence de 52 % du trouble dépressif majeur chez ces patients. Cette prévalence est encore supérieure dans les sous-groupes militaires et dans les sous-groupes présentant des traumatismes avec une violence interpersonnelle (47). Plus de 40 ans après le traumatisme, on estime que 4,5 % des vétérans du Vietnam souffrent encore de TSPT et plus d'un tiers d'entre eux d'un trouble de l'humeur sévère de type dépressif. Le trouble dépressif récurrent sévère chez les patients souffrant d'un TSPT est un bon indicateur de la dégradation des capacités fonctionnelles des patients (48). La comorbidité entre le TSPT et le trouble dépressif majeur est néanmoins en partie construite par les critères du DSM-5 (49).

La prévalence de la comorbidité « mésusage d'alcool » chez les patients souffrant de TSPT varie de 9,8 à 61,3 % dans la littérature. La prévalence du TSPT comme comorbidité chez les patients souffrant d'un mésusage d'alcool varie entre 2,0 % et 63,0 %. La relation entre ces deux pathologies n'est plus à démontrer. Les dépistages croisés entre ces deux pathologies semblent donc nécessaires (50).

### **3.1.8.2 Comorbidités somatiques**

La clinique du TSPT ne se limite pas aux aspects psychiatriques. Elle s'accompagne d'une kyrielle de troubles somatiques handicapant le patient. Le TSPT est un facteur de risque de maladies somatiques variées et sévères. Il est associé à une première catégorie de troubles somatiques, qui pourrait être définie comme celle des troubles somatoformes : lipothymies, acouphènes, trouble de la vision non systématisée, etc. Le TSPT est aussi associé à une série de troubles somatiques "classiques" : maladies cardiovasculaires, en particulier l'hypertension artérielle, maladies respiratoires, douleurs rhumatologiques, troubles gastro-intestinaux, diabète, syndrome douloureux généralisé, troubles du sommeil, dérèglement immunitaire(51)(52), etc.

En ce qui concerne les maladies cardiovasculaires, il semblerait que leur physiopathologie soit en lien avec les dérégulations des axes hypothalamo-hypophysaire et adrénargique. D'autres études récentes montrent que les patients souffrant d'un TSPT ont un taux de lymphocytes T circulant supérieur à la moyenne ainsi que des niveaux de cortisol plus bas que la moyenne. Cette situation les rend plus à risque de développer des maladies auto-immunes, incluant le diabète, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde, et les maladies thyroïdiennes comme en témoigne une étude portant sur 2 940 vétérans du Vietnam (53).

Une étude récente ciblant une cohorte de 36 899 patients rescapés des attentats du WTC témoigne également que le TSPT est un facteur de risque de développer un diabète (OR = 1,28, IC à 95 % = [1,14 à 1,44]) (54). Le rôle modérateur de l'obésité dans la relation entre le PTSD et le diabète de type 2 incite à considérer les résultats de cette étude avec prudence (55).

Les facteurs prédictifs des maladies cardiovasculaires, rhumatologiques, et malignes en général, chez les sujets militaires souffrant de TSPT, sont l'âge, le temps passé dans la zone de combat et le fait d'avoir été blessé physiquement. Un temps important passé dans la zone de combat est un facteur prédictif d'arythmie et aussi de comorbidités psychiatriques (56).

## **3.1.9 Traitements**

### **3.1.9.1 Traitements psychothérapeutiques**

#### **3.1.9.1.1 Introduction**

Les traitements psychothérapeutiques (TP) comprennent :

- Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) qu'elles soient centrées sur le traumatisme

ou pas ;

- L'Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) ;
- Les thérapies d'orientation analytique, dites psycho-dynamiques ;
- Et les autres : gestion du stress, accompagnement bienveillant, hypnose.

Les programmes de DPC, per se, ne font pas partie des recommandations pour traiter le TSPT.

### **3.1.9.1.2 Thérapies centrées sur le traumatisme**

Une revue de la littérature "Cochrane" a inclus 70 études portant sur un nombre total de 4 761 participants. L'objectif principal de cette revue était de connaître les traitements non médicamenteux permettant une réduction significative des symptômes du TSPT et surtout de leur sévérité. Aucune conclusion ne peut être tirée sur la prise en charge immédiate. Les TCC centrées sur le traumatisme et l'EMDR semblent les thérapies les plus efficaces sur le long cours. Les TCC non centrées sur le traumatisme donnent cependant des résultats significativement supérieurs à la liste d'attente (57). Une méta-analyse de 2016 incluant 64 essais retrouve des résultats similaires (58).

L'étude "Cochrane" équivalente chez l'enfant et l'adolescent (14 études incluant 758 participants), incluant tout type de traumatisme, des abus sexuels aux catastrophes naturelles, a permis de souligner que toutes les psychothérapies diminuent significativement plus la symptomatologie du TSPT que la liste d'attente. La TCC centrée sur le traumatisme est celle qui présentait les meilleurs résultats (59).

### **3.1.9.1.3 Eye Movement Desensitization and Reprocessing**

L'EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) réduit significativement les symptômes du TSPT selon une méta-analyse récente jugeant l'efficacité de l'EMDR sur les symptômes du TSPT. Cette dernière n'est pas supérieure à celle des TCC (60). L'EMDR présenterait, à efficacité égale, une vitesse significativement plus grande de diminution des symptômes que les TCC (61). Le rôle des mouvements des yeux reste obscur ! Une méta-analyse de 2015, portant exclusivement sur les TSPT en milieu militaire, incluant 57 publications, constate malheureusement que la qualité des publications sur l'EMDR n'est pas indemne de tout biais. Une sélection stricte des publications entraîne la non-possibilité de conclure sur la supériorité ou l'infériorité de ce traitement par rapport aux TCC et aux autres psychothérapies centrées sur le traumatisme (62).



Les mécanismes par lesquels la stimulation attentionnelle bilatérale alternative (mouvement des yeux, « tapping » ou autres modalités sensorielles) réduit la symptomatologie du TSPT ne sont pas connus à ce jour (63). Les processus neurophysiologiques mis en jeu par l'EMDR commencent à être explorés en particulier grâce à l'EEG. Le traitement neurologique des informations pendant les mouvements oculaires serait particulier, plus cognitif et moins émotionnel (64). Certaines modifications des signaux électriques constatés après des séances d'EMDR seraient corrélées à une amélioration clinique selon une étude menée en pédopsychiatrie (65).

#### **3.1.9.1.4 Traitements Psychothérapeutiques non centrés sur le traumatisme**

Les troubles du sommeil sont fréquemment rapportés chez les patients souffrant d'un TSPT. Les troubles du sommeil sont non seulement un symptôme secondaire, mais aussi un facteur de risque décrit du TSPT. Les TCC axées sur le sommeil semblent être une piste intéressante de traitement pour le TSPT. Une méta-analyse incluant 11 essais contrôlés randomisés retrouve une efficacité de ces thérapies sur l'ensemble des symptômes du TSPT. Elles améliorent le sommeil, mais induisent aussi une amélioration thymique (66).

Même si des thérapies ont montré leur efficacité dans le traitement du TSPT, un nombre significatif de patients restent symptomatiques après traitement pendant de nombreuses années. Il semble donc nécessaire d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques plus adaptées à chaque type de patients. Les thérapies interpersonnelles courtes développées dans les années 1970 pour traiter la dépression sont aussi une piste de développement intéressante. Nous voulons apporter des arguments en faveur des thérapies basées sur la pleine conscience de soi et la méditation (67) (4) (68).

Autant le TSPT « classique » bénéficie de consensus pour le traitement, autant le TSPT dit complexe reste une pathologie difficile à traiter sans consensus établi. Le TSPT complexe est le résultat d'une exposition répétée et durable à un stress intense (génocide, violence conjugale, traumatisme d'enfance, etc.). Une étude a réuni un panel de 25 experts pour déterminer la meilleure manière de prendre en charge les TSPT complexes. Un assez large consensus s'est formé autour d'une thérapie organisée en phase attaquant chaque symptôme l'un après l'autre. Les premiers objectifs visent la régulation émotionnelle, la narration historique du traumatisme, une restructuration cognitive, une gestion du stress et de l'anxiété et un réapprentissage des relations interpersonnelles. La pleine conscience de soi et la méditation sont citées comme deuxième ligne de traitement. Les désaccords entre les experts se situent sur la temporalité du

traitement et les améliorations attendues. Des études spécifiquement attachées aux TSPT « complexes » devraient permettre de préciser la conduite à tenir. Les traitements médicamenteux n'ont pas été discutés dans cette publication (69).

#### **3.1.9.1.5 Conclusion**

Un certain nombre de recommandations ont été émises pour le traitement du TSPT, en Australie, au Royaume-Uni et aux États-Unis. Toutes les recommandations insistent sur l'utilisation des psychothérapies centrées sur le traumatisme. Elles mentionnent aussi l'efficacité de certains traitements médicamenteux (70).

#### **3.1.9.2 Traitement médicamenteux**

Les recommandations ne sont pas homogènes. Les traitements pharmacologiques sont recommandés, soit en première ligne, soit après l'échec d'une approche psychothérapeutique. La principale classe de traitements recommandés est le groupe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS). D'autres molécules que les IRS sont proposées et ce même en première ligne : la mirtazapine, la prazosine, et la nefazadone. En deuxième ligne médicamenteuse, le propranolol, les antidépresseurs tricycliques, et les IMAO (inhibiteurs de monoamine-oxydase) sont conseillés (70).

35 études randomisées contrôlées ont été incluses dans une méta-analyse. Il s'agit d'études d'efficacité des traitements pharmacologiques sur une durée courte de 14 semaines ou moins incluant 2 508 patients au total. Certains IRS (dont la paroxétine et la sertraline) sont les traitements dont l'efficacité est la plus convaincante. Ils permettent une réduction de l'intensité des symptômes du TSPT et des symptômes anxio-dépressifs associés. Les molécules les plus efficaces semblent être la paroxétine et, dans une mesure moindre, la sertraline. La citalopram et la fluoxétine obtiennent de moins bons résultats a priori, mais les essais portent sur des petites cohortes. Les essais sur la rispéridone et la venlafaxine n'ont pas été concluants. Un essai a montré une efficacité de la mirtazapine sur certains symptômes du TSPT, mais pas sur les échelles d'évaluation en global. L'olanzapine, la lamotrigine ont été essayées sans succès (71).

Des études précliniques encouragent à penser que le traitement par les antagonistes des glucocorticoïdes ou le propranolol pourrait être efficace pour cibler la reconsolidation du souvenir. De véritables essais thérapeutiques randomisés contrôlés sont nécessaires pour permettre de conclure à une efficacité (72) (73) (74).

La prazosine semble efficace pour traiter le TSPT accompagné de cauchemars traumatiques liés aux situations de combat des soldats en service actif. (75)

Le nabilone, un dérivé synthétique du THC (TétraHydroCannabinol), a montré son efficacité dans le traitement des troubles du sommeil associé au TSPT (cauchemars en particulier) (76).

La ketamine améliore la symptomatologie du TSPT mais l'effet ne s'inscrit pas dans la durée. D'autres études sont encore nécessaires (77).

### **3.1.9.3 Autres traitements**

La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) répétée a été proposée comme traitement du TSPT. Cette thérapie a déjà montré son efficacité dans les troubles de l'humeur de type dépressif. Une revue de la littérature regroupant huit études et trois méta-analyses suggère l'efficacité de la SMT sur le TSPT (78). L'amélioration clinique semble corrélée au nombre de séances de stimulation. La SMT pourrait ainsi être un traitement efficace et sans effet secondaire du TSPT (79). La SMT du cortex préfrontal médian pourrait améliorer les capacités de gestion de la peur (extinction en particulier), déficiente chez les patients atteints de TSPT. La SMT du cortex préfrontal médian a diminué les symptômes du TSPT chez 30 patients dans une étude pilote (80).

La réalité virtuelle intéresse le monde médical comme outil de gestion du stress. Elle peut aussi sans doute aider à corriger certaines anomalies mnésiques d'encodage apparues au moment du traumatisme. Une étude, incluant 156 vétérans des guerres d'Afghanistan et d'Irak, a testé l'efficacité de l'exposition au traumatisme à travers la réalité virtuelle. Les résultats indiquent que cette exposition améliore sensiblement la symptomatologie du TSPT. L'exposition à la réalité virtuelle était associée à l'administration de D-cyclosérine, d'alprazolam ou de placebo. La D-cyclosérine potentialise les effets du glutamate et aurait un rôle favorisant l'extinction de la peur. Le groupe ayant reçu l'alprazolam a développé significativement plus de TSPT que le groupe placebo. Il n'y avait pas de différence entre le groupe placebo et le groupe D-cyclosérine (81).

### **3.1.10 Que retenir ?**

La présentation clinique du TSPT est bien connue et s'appuie sur un carré de symptômes : un envahissement psychique par l'événement, un syndrome d'évitement, une dégradation de l'humeur et des fonctions cognitives, et une altération des fonctions d'éveil.

Les modifications anatomo-fonctionnelles des structures cérébrales sont constatées, décortiquées mais encore sans consensus sur les mécanismes sous-jacents. Les liens avec la neuroendocrinologie, impliquant différentes hormones et neurotransmetteurs responsables en partie de la symptomatologie, font l'objet de nombreuses recherches. Les troubles mnésiques et du sommeil, conséquences et possibles facteurs d'entretien du trouble, sont au cœur de la problématique, comme base de réflexion théorique et comme cible thérapeutique.

La physiopathologie du TSPT commence à être mieux connue, mais bien des interrogations persistent et aucun modèle satisfaisant, intégratif des différentes hypothèses, n'a été proposé à ce jour. Les progrès de la recherche biologique permettent quand même le développement de nouveaux traitements pharmaceutiques. Dans ce domaine, on peut citer les essais en cours sur l'administration de cortisol ou de bêtabloquant au moment du traumatisme (82).



## **3.2 PLEINE CONSCIENCE ET TSPT**

### **3.2.1 Introduction**

Les programmes de pleine conscience ne sont pas aujourd'hui reconnus par le monde médical comme des thérapies de première intention ni comme des stratégies de préventions à mettre en place systématiquement. Pourtant les données de la littérature apportent des éléments probants en faveur de ces programmes sur les aspects thérapeutique et préventif.

Nous voulons montrer qu'améliorer la Disposition de Pleine Conscience (DPC) diminuerait le risque de développer un TSPT et l'intensité de la symptomatologie le cas échéant. (54) (83) (84).

### **3.2.2 Définition et caractéristiques de la pleine conscience**

L'individu en état de pleine conscience « porte son attention, intentionnellement, au moment présent, sans jugement, sur l'expérience qui se déploie moment après moment » (85). La DPC est la capacité à être au quotidien en état de pleine conscience sans effort, sans que cela coûte à l'organisme. Il s'agit d'une capacité sensorimotrice, cognitive et émotionnelle à percevoir activement la situation du présent quelle que soit la valence émotionnelle positive ou négative de ce présent. Cette disposition naturelle peut être développée par la pratique de la méditation (86). La recherche clinique montre depuis une vingtaine d'années des bénéfices importants sur la santé physique et mentale pour un individu d'être/de devenir pleinement conscient (87) (88). Ces bénéfices sont observés non seulement dans le champ de la prévention (stress), mais aussi du traitement des pathologies chroniques liées au stress.

Les capacités d'un individu à être « pleinement conscient » peuvent être considérées comme un trait de caractère (personnalité) et comme une compétence (comportement de santé salutogénique). Le trait de caractère peut s'infléchir alors qu'une compétence s'acquiert. La pleine conscience, comme un trait de personnalité ou comme une compétence particulière, reste une question ouverte (89). Mais ce qui nous importe in fine est l'évolution possible et la manière de faire évoluer ce trait comme cette compétence. Ceci permettra, en augmentant leurs ressources, de diminuer les profils de risque des patients susceptibles de développer un TSPT par exemple.

Les approches théoriques de la personnalité considèrent que le fonctionnement de la personne évolue mais ne change pas radicalement. L'échelle FMI utilisée dans l'étude BV13 mesure le

« trait de pleine conscience », donc un fonctionnement basal se rapprochant du concept de personnalité. La disposition de pleine conscience évolue grâce à un entraînement régulier (86) (88). Le FMI a été spécifiquement conçu pour les populations n'ayant pas forcément une expérience de la méditation. Les sujets ayant un faible score (<38) sont plus à risque de développer un TSPT (90) (91). Les dispositions de pleine conscience peuvent être améliorées par un entraînement régulier à la méditation intégré dans des programmes de pleine conscience. Un suivi régulier a été fait pendant un programme de pleine conscience qui a constaté une amélioration du trait de pleine conscience : du trait de caractère à la compétence (86).

État ou disposition, la pleine conscience se résume à être clair sur l'expérience en train de se faire à l'opposé du fonctionnement automatique. La conscience (« awareness ») et l'attention (« attention ») sont au centre du fonctionnement en pleine conscience (« mindfulness »). Je ne suis plus conscient mais attentif au moment présent. Le sujet n'est pas de discuter le lien entre ces concepts mais de comprendre qu'ils sont complémentaires et différents. L'attention consciente à l'instant présent s'accompagne d'une acceptation sans jugement. Cette acceptation permet une pleine conscience sans effort encore plus efficace. Il s'agit d'un cercle vertueux à entretenir (88).

### **3.2.3 Neurosciences de la pleine conscience**

Comment la disposition de pleine conscience impacte-t-elle la gestion par notre cerveau des informations chargées émotionnellement ? Les mécanismes en jeu interpelleraient la perception très précoce de l'information chargée émotionnellement et le niveau d'activation cérébrale dans le réseau du stress qui en résulte. L'observation de biais affectifs dès les phases précoces non conscientes de la perception d'informations à valence menaçante/triste chez les individus caractérisés par une disposition anxieuse/déprimée laisse suggérer que la pleine conscience peut se caractériser à l'inverse, par à la fois une perception non biaisée (attention et acceptation du présent tel quel) des informations de l'environnement, quelles que soient leur valence, et une moindre activation des mécanismes de stress pour les informations de valence négative (non-jugement). Ces hypothèses, en cours d'expérimentation, suggèrent que le style perceptif (celui du sujet en pleine conscience) permettrait de limiter à chaque instant l'impact de la réponse physiologique du sujet face aux stimuli affectifs, c'est-à-dire le coût de la réponse de stress pour l'organisme (92).

Les mécanismes neuronaux sous-jacents sont mal connus, complexes et impliquent un nombre

important de réseaux. Les études d'imagerie fonctionnelles sont menées avec des petites cohortes et des méthodologies disparates. Il est très difficile d'analyser une différence dans les structures cérébrales, car la plupart du temps rien n'indique une causalité mais plutôt un lien. Si les méditants experts ont telles structures cérébrales plus développées que les non-méditants, peut-être est-ce cela qui a entraîné une attirance naturelle pour la méditation (93) ? Comment la méditation peut-elle affecter la structure des matières grise et blanche ? Les aires cérébrales retrouvées comme impactées par la méditation sont : le cortex cérébral, les matières grises et blanches sous-corticales, le tronc cérébral et le cervelet. La région cérébrale identifiée et modifiée par la méditation pour le contrôle de l'attention est le cortex cingulaire antérieur (93)(94). Pour la régulation des émotions c'est une diminution du fonctionnement de l'amygdale qui est souvent rapportée en lien avec la pratique de la méditation (95). La réplication des résultats est aujourd'hui le défi de ce pan de recherche sur la pleine conscience. Le biais de publication positive sur ce sujet encore jeune est important.

### **3.2.4 Pleine conscience et stress**

L'impact de la méditation en pleine conscience sur le stress, indépendamment de l'état pathologique ou non des sujets, permet de renforcer nos arguments pour l'utilisation de la pleine conscience comme arme de prévention primaire. Le protocole MBSR (« Mindfulness-Based Stress Reduction ») a été composé par Jon Kabat-Zinn, professeur de médecine à l'université du Massachusetts. Il comporte huit séances de deux heures et demie à trois heures (une par semaine) et une journée complète entre les séances six et sept. C'est un entraînement à la méditation en pleine conscience. Le principe est de développer sa capacité à porter son attention sur le moment présent, de façon délibérée et sans jugement. Le programme comporte des pratiques méditatives guidées, immobiles ou en mouvement. Une pratique personnelle quotidienne est aussi demandée aux participants. Une méta-analyse incluant 29 études différentes a montré un effet positif sur le stress significatif des séances de MBSR (Mindfulness Based Stress Reduction). Une baisse de la sensibilité au stress chez des employés a été constatée grâce à des séances de MBSR ainsi qu'une augmentation des capacités de gestion du stress et de concentration (96).

### **3.2.5 Pleine conscience et TSPT**

Le programme MBSR est protecteur vis-à-vis du TSPT (97) (98). Des résultats similaires ont été obtenus dans une étude pilote (99) et un essai randomisé (100). Plus généralement la méditation apporte un bénéfice thérapeutique contre le TSPT (101). La symptomatologie



d'évitement diminue significativement chez les sujets suivant un programme de pleine conscience en cohérence avec l'exercice d'acceptation sans jugement, avec équanimité, des sensations corporelles et des événements (99). Le contrôle de l'attention et le retour à l'ancrage (souvent la respiration) pourraient aider à diminuer les reviviscences ou au moins leur impact sur l'humeur et l'anxiété. (102) (84) (103). La compassion pour soi-même et le non-jugement seraient des signes de meilleure régulation des émotions. (104). Néanmoins signalons qu'une étude ne retrouve pas d'effet protecteur de la disposition de pleine conscience sur le TSPT dans une cohorte, relativement petite, de 23 sujets victimes du tsunami en Asie du sud-est en 2004 (105).

### **3.2.6 Pleine conscience et troubles de l'usage de substances**

Les programmes de pleine conscience apportent un bénéfice en addictologie (106). L'acceptation neutre et tranquille (en toute équanimité) des sensations corporelles permettrait de réduire certains craving (107). L'entraînement au contrôle de son corps et de ses sensations sans divaguer permet une diminution de la perte de contrôle, « symptôme-fondation » des addictions. Une revue de la littérature (54 essais randomisés) sur la pleine conscience et les addictions conclut à un effet significatif de la pleine conscience sur les troubles de l'usage des substances. Le programme de « Mindfulness-Based Relapse Prevention » (prévention des rechutes basée sur la pleine conscience) est un des plus testés (106). Les troubles addictifs (TA) sont souvent comorbides au TSPT. Les mécanismes de la pleine conscience attaquent à la fois le TSPT et les TA. Chez 53 sujets, les programmes de pleine conscience ont été plus associés à une baisse de la symptomatologie du TSPT que de celle du TA, en particulier, la pleine conscience ne freinerait pas le risque de rechute addictive (108).

### **3.2.7 Pleine conscience et plainte somatique**

La pleine conscience a aussi un impact sur certaines maladies somatiques (109) dont un état de stress chronique favorise l'apparition. Les deux troubles (psychiatrique et somatique) sont alors exacerbés par le stress. Ceci explique indirectement comment la pleine conscience, efficace sur le stress, a aussi un effet protecteur sur certaines maladies somatiques. Si le stress ne peut être évité, le stress engendré doit rester sous contrôle pour ne pas engendrer de pathologie somatique. La pratique de la méditation apporte un bénéfice thérapeutique en ce sens (110).

Une méta-analyse de 38 essais contrôlés randomisés conclut à un effet modéré mais significatif et positif de la méditation en pleine conscience sur la douleur chronique (111).

### **3.2.8 Conclusion (sur la pleine conscience)**

La méditation, forme d'entraînement à la régulation mentale et à l'écoute sans jugement de ses sensations corporelles immédiates, est l'objet de nombreuses recherches en neurosciences (112). La pleine conscience est-elle un trait de caractère ou une compétence (89) ? Cette distinction est indépendante de ce que nous cherchons à montrer, car, même en trait de caractère, l'infléchissement est possible. Les capacités de pleine conscience peuvent être développées. (113) (114) (115)



## 3.3 PREVENTION DU TSPT

### 3.3.1 Introduction

Toutes les personnes exposées à un traumatisme ne développent pas un TSPT. La gravité et la fréquence du TSPT font de sa prévention un problème majeur de santé public. Connaître les facteurs de risque et de protection du TSPT permet une meilleure prise en charge de ce dernier, en particulier en cas d'afflux massif de patients. Détecter les patients à risque de développer la maladie doit permettre de réduire l'incidence du TSPT (prévention primaire), mais aussi sa prévalence (prévention secondaire) dans une population exposée à un événement violent et meurtrier. L'attention portée au long cours à ces patients doit aussi réduire les incapacités liées à leur TSPT (prévention tertiaire). Le TSPT est une des rares maladies psychiatriques avec un intervalle libre, celui entre le trauma et le début du trouble. Cette période court pendant au moins un mois selon le DSM-5. Une intervention rapide est nécessaire. En termes de prévention, aucun traitement psychothérapeutique ni aucun traitement pharmacologique ne fait consensus. Une prévention dynamique sur les facteurs de risque modifiables répond aux enjeux de la prévention du TSPT. Cette prévention nécessaire ne doit pas se limiter aux seuls instants post-traumatiques. Le TSPT est maladie chronique évoluant en continu ou par poussée à l'image de certaines maladies infectieuses. Les facteurs de risque du TSPT évoluent eux aussi pour leur propre compte.

Le rétablissement du sujet, objectivé par une diminution significative de l'intensité et de la fréquence des symptômes pendant une période d'au moins un mois, n'est pas toujours synonyme de guérison sur le long terme. Les symptômes peuvent resurgir plusieurs années après le traumatisme ou après une rémission (Figures 4 et 5) (16). Une meilleure compréhension des facteurs d'évolution de la maladie permettrait une meilleure adaptation des traitements et de mieux appréhender les signaux avant-coureurs d'une rechute. La définition de programme de prévention doit se baser sur des éléments objectifs et rationnels, décrits lors d'études prospectives. Les programmes de prévention sont alors construits grâce aux protocoles de recherche dont les bénéfices ont été montrés. C'est la base de la prévention basée sur les preuves. L'Académie de Médecine a produit un rapport en 2013 défendant la mise en place plus systématique de programmes de prévention fondés sur les preuves (*Pour une prévention fondée sur les preuves, A. Flahault*) (116).

## 3.3.2 Facteurs de risque du TSPT

### 3.3.2.1 Études générales

En reprenant un ordre chronologique de la vie du patient, les différents facteurs de risque retrouvés classiquement dans la littérature sont listés ci-après (117) (43) (118) (119).

#### Avant le traumatisme :

- Sur le plan démographique :

L'ethnie, le sexe et le niveau socio-économique ;

- Sur le plan de l'anamnèse :

Les antécédents psychiatriques et de traumatismes ;

Et les antécédents familiaux ;

- Sur le plan des facteurs psychologiques et intellectuels :

Les modalités de coping, le style d'attachement et le type de personnalité ;

Le niveau du quotient intellectuel (QI) et les capacités cognitives.

#### Pendant le traumatisme :

- Le type de traumatisme ;

- Le rôle du sujet pendant l'événement ;

- Les blessures physiques ;

- Le stress aigu ;

- La consommation d'alcool ;

- La vision de cadavres ou de corps abîmés ;

- La dissociation péri-traumatique (résultats discordants).

#### Après le traumatisme :

- Le soutien social au sens large (familial, sentimental, amical et professionnel) ;

- Le niveau de cortisol et d'ocytocine sur le plan biologique ;

- La fréquence cardiaque sur le plan physiologique.

(120) (121) (122) (15) (123) (124) (43)

Certaines études méritent une mention particulière.

Une méta-analyse a été réalisée avec des méthodes dites de « machine learning » portant sur 47 466 expositions de type traumatique (120). En partant des facteurs de risque connus décrits dans la littérature, elle a réparti les patients en 20 sous-groupes. Elle a réussi à isoler un groupe dans lequel le risque de stress post-traumatique est supérieur à 50 % alors que sur la globalité des expositions seulement 4 % des individus développent un TSPT. La violence interpersonnelle reste le plus grand promoteur de TSPT. Le type de traumatisme est le premier élément à prendre en compte dans les facteurs de risque de développer un TSPT. Les événements qui ressortent comme étant les plus producteurs de TSPT sont :

- Les expatriations forcées ;
- Les enlèvements ;
- Les scènes d'atrocités ;
- La violence conjugale ;
- Le viol.

(120).

Une cohorte prospective de 10 835 intervenants sur le site du WTC montre que les intervenants non traditionnels ont présenté de manière significative une prévalence plus élevée de TSPT que les policiers (121). Une méta-analyse (10 études entre 3 271 et 20 294 sujets inclus) sur le même événement trouve des résultats comparables. Au total les intervenants de secours professionnels ont présenté moins de risque de développer un TSPT que les civils. En particulier les secouristes professionnels tolèrent mieux le fait d'être blessés physiquement (123).

Une méta-analyse récente et complète liste les facteurs de risque retrouvés dans la littérature de développer un TSPT chez les militaires exposés aux zones de combat. Les facteurs de risque sont les mêmes qu'en milieu civil. À noter aussi que le nombre important de missions, le temps cumulé passé en mission, et enfin le manque de support après l'opération sont des facteurs de risque de TSPT (125). Ce point renforce le rôle du stress cumulatif dans le risque d'émergence d'un TSPT (14).

### **3.3.2.2 Facteurs de risques, études spécifiques**

#### **3.3.2.2.1 Les stigmates clinico biologiques**

La propension de l'axe hypothalamo-hypophysaire à entraîner une cortisolémie élevée lors d'une période de stress est un facteur protecteur contre le développement d'un TSPT. Une étude sur 234 policiers montre qu'un cortisol salivaire élevé provoqué par une vidéo stressante est un facteur protecteur à terme contre le développement d'un TSPT suite à des situations traumatiques pendant l'exercice de leurs fonctions (126).

À l'opposé, une étude sur 53 survivants d'accidents montre qu'un bas niveau de cortisol salivaire mesuré à l'accueil aux urgences est un bon indicateur du développement d'un TSPT et d'un trouble dépressif six mois plus tard. Dans cette étude, la pression diastolique faible, un passé émotionnel lourd et une dissociation importante sont indicateurs de l'intensité des symptômes du TSPT à venir (127).

Van Zuiden et al. retrouvent ces résultats et les complètent. Ainsi, un nombre important de récepteurs aux glucocorticoïdes sur les monocytes circulants et une sensibilité accrue des lymphocytes T à la régulation par les glucocorticoïdes participent au risque d'émergence d'un TSPT. Une expression accrue du gène GILZ et une expression atténuée du gène FKBP5, tous deux impliqués dans la régulation des corticoïdes, favoriseraient l'apparition du TSPT (128) (129).

Dans une cohorte prospective de 161 patients admis aux urgences pour blessure physique avant une intervention chirurgicale, une fréquence cardiaque supérieure à 95 est un facteur prédictif indépendant significatif de l'apparition d'un TSPT (130).

Le TSPT est associé à une hyperréactivité physiologique amplifiée par les sons surprenants qui se produisent dans des contextes menaçants. Est-ce un facteur prédictif ou un symptôme du TSPT ? 138 cadets de l'académie de police sans psychopathologie historique ont été exposés à des sons surprenants sous la menace de légers chocs électriques. Leur réaction physiologique au stress (électromyogramme des yeux, conductance de la peau et fréquence cardiaque) et les réponses de peur subjectives ont été enregistrées. Les mesures de vitesse d'habituation ont également été calculées. Après un an d'exercice et donc d'exposition à des événements professionnels potentiellement traumatiques, ces élèves devenus policiers ont été évalués pour le TSPT. Après avoir contrôlé les variables d'inclusion ayant une pertinence prédictive de la sévérité des symptômes du TSPT, les cadets qui avaient présenté les plus fortes réactions au

bruit sont ceux qui ont présenté les plus forts symptômes de TSPT. Ces résultats impliqueraient que l'hypersensibilité à la menace contextuelle et la faible capacité d'habituation à cette menace seraient des facteurs de vulnérabilité du TSPT (131).

#### **3.3.2.2 Personnalité**

Les patients souffrant du trouble de la personnalité limite présentent significativement plus d'antécédents de traumatisme pendant l'enfance et présentent en outre un risque double de développer un TSPT par rapport à la population générale (132). Cette caractéristique n'est pas spécifique de ce trouble de personnalité, car on retrouve des ratios similaires voire plus élevés chez les patients souffrant d'un trouble de la personnalité paranoïaque. In fine il est difficile de conclure que le trouble de la personnalité limite soit un facteur de risque de développer un TSPT (133). Une étude a cherché, chez 94 vétérans américains de la guerre en Irak, un lien entre le TSPT et le trouble de la personnalité limite. Ce dernier est un facteur indicateur de la variabilité des symptômes du TSPT après le traumatisme. Il existe des liens complexes entre ce trouble de la personnalité et le TSPT qui dépassent la simple corrélation et qu'il faut sans doute retrouver dans l'histoire du patient (134).

Une étude israélienne sur 185 étudiants a montré que le trouble de la personnalité évitante était un facteur de risque de développer un TSPT alors que la dimension de personnalité caractérisée par la recherche de sensations fortes était un facteur protecteur (135).

Un style d'attachement « sécure » semble être un facteur protecteur contre le développement d'un TSPT, comme le suggèrent deux études danoises portant respectivement sur 327 étudiants et 1 577 victimes de traumatismes (136) (137).

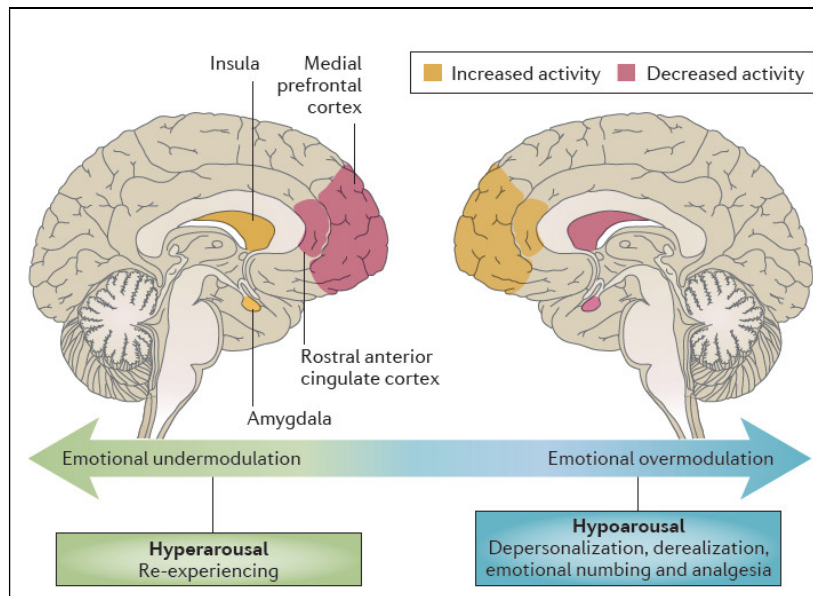
#### **3.3.2.3 Dissociation et TSPT**

La dissociation péri-traumatique et la dissociation du TSPT ne sont pas superposables. Un TSPT non dissociatif peut naître d'un TSA accompagné d'une dissociation péri-traumatique. Toutes les combinaisons sont possibles. La dissociation n'est pas définie de manière consensuelle, ni reconnue uniformément comme un facteur de risque de développer un TSPT après une exposition traumatogène. La dissociation est une rupture du fonctionnement intégratif des fonctions cognitives, en particulier la conscience de soi et de son environnement, la mémoire et les émotions. Elle intègre les phénomènes de déréalisation et de dépersonnalisation mais ne s'y cantonne pas. L'amnésie dissociative qui est connexe au syndrome d'évitement fait partie du tableau clinique de la dissociation (138).



Concernant le TSPT, Lanius et al. présentent un modèle où le sous-type dissociatif de TSPT correspond à une surmodulation des émotions alors que le type plus commun non dissociatif correspondrait au contraire à une sous-modulation (139).

Le schéma présenté par Yehuda et al. propose une vision en miroir du TSPT selon qu'il est associé ou non à une symptomatologie dissociative (Figure 6). Un même TSPT pourrait osciller entre deux états, entre une surmodulation émotionnelle et une sous-modulation émotionnelle (140).



**Figure 6 : TSPT : Entre surmodulation et sous-modulation émotionnelle (26)**

L'origine culturelle de la dissociation, qui a fait débat, a été raisonnablement écartée. Ces phénomènes de dissociation sont constatés dans toutes les cultures (141) (142).

Concernant la phase péri-traumatique, le TSA et la dissociation péri-traumatique sont présentés comme des facteurs indicateurs du futur développement d'un TSPT (143) (144).

La dissociation comme facteur de risque de TSPT n'est pas retrouvée systématiquement. En particulier deux études réunissant 386 participants ayant subi un traumatisme montrent une corrélation uni-variée entre le développement d'un TSPT et la dissociation péri-traumatique ainsi que la dissociation persistante après le traumatisme. Une analyse multivariée néanmoins souligne que c'est uniquement la dissociation persistante qui est corrélée au développement du TSPT (145). Ce résultat mérite discussion, car cela revient à expliquer que la prévalence d'un trouble est corrélée à l'un des symptômes inclus dans sa définition.

Enfin, une revue de la littérature sur 17 études montre que la dissociation péri-traumatique ne serait pas un facteur de risque de développement du TSPT et que les antécédents

psychiatriques sont un facteur de risque plus pertinent (146).

#### **3.3.2.2.4 Facteurs de risque génétiques**

Les différentes études menées sur des jumeaux montrent une héritabilité modeste mais non nulle de la sensibilité aux traumatismes violents avec agression (ex : viol) et nulle pour les traumatismes sans agression (ex : catastrophes naturelles). On retrouve une héritabilité plus forte des comorbidités du TSPT essentiellement de type anxio-dépressif (147).

Plusieurs gènes impliqués dans la régulation du signal en glucocorticoïdes s'expriment spécifiquement de manières différentes chez les patients souffrant d'un TSPT (148).

Le rôle du transporteur de la sérotonine a été étudié à travers le gène 5-HTTLPR (gène codant pour les transporteurs de la sérotonine). Certains génotypes pourraient prédire l'apparition de TSPT. Dans une cohorte prospective de 133 soldats déployés pour la première fois sur le terrain en Irak, l'apparition des symptômes du TSPT a été étudiée ainsi que le génotype du gène 5-HTTLPR. Les génotypes du gène 5-HTTLPR agiraient sur la sensibilité individuelle au stress des zones de guerre et sur l'expression des troubles émotionnels dont le TSPT (149).

L'étude du conditionnement de la peur sur des modèles murins souligne un rôle important de l'épigénétique dans l'apparition et le maintien d'un TSPT. L'utilisation de molécules « épigénétiques » (visant les méthyltransférases ou les enzymes modifiant l'histone) a montré que la méthylation de l'ADN et l'acétylation de l'histone sont présentes dans toutes les étapes de la mémorisation de la peur. Ces étapes vont de la consolidation initiale à l'extinction. Tous ces processus s'avèrent altérés chez les patients souffrant d'un TSPT (150).

Les facteurs épigénétiques jouent probablement un rôle dans la transmission génétique de la sensibilité au stress. Des modèles murins ont expérimenté la transmission d'une sensibilité au stress. On a retrouvé un ADN modifié dans le sperme des souris mâles stressées. Ces altérations de l'ADN par des protéines spécifiques peuvent être transmissibles (151).

#### **3.3.2.2.5 Soutien social**

Les liens sociaux historiques et futurs ont une importance capitale dans le développement et le maintien d'une pathologie de TSPT après une exposition à un traumatisme important (152). Les liens sociaux sont le berceau d'un sentiment de sécurité essentiel à la prévention et au traitement du TSPT. Les psychothérapies de toute orientation sont un premier lien social et protègent contre le développement ultérieur d'un TSPT. Les mécanismes neuroendocrinologiques sous-jacents et en particulier le rôle de l'ocytocine sont mal connus

(152).

Une étude sur 557 victimes de catastrophes naturelles à Mexico explique un effet d'entraînement. Plus le soutien social est important, moins les patients développent de TSPT. Plus les patients développent un TSPT, moins ils sont capables de profiter d'un soutien social proposé. De cette étude, on retient l'importance du soutien social initial qui conditionne l'inscription dans un cercle vertueux (153) (154).

#### **3.3.2.2.6 Autres facteurs de risque**

L'origine ethnique, déjà mentionnée, a fait l'objet d'une étude spécifique portant sur 16 238 Américains. L'ethnie semble être un facteur de risque ou protecteur de développer un TSPT. Les Afro-américains ont un risque supérieur aux autres ethnies de développer un TSPT à expositions traumatiques et conditions socio-économiques équivalentes. Le groupe présentant le plus faible risque de développer un TSPT est celui des Américains d'origine asiatique. Les autres groupes ethniques présentaient des risques similaires. Aucune autre explication qu'une prédisposition génétique n'a été trouvée pour expliquer ces différences (155).

Les premières expériences de vie modifieraient le fonctionnement du cerveau et des structures régissant les émotions et leur inscription mnésique. Elles pourraient rendre les individus susceptibles de développer plus tard dans leur vie un phénotype anxieux. Négatives, elles constituent un facteur de risque de développer un TSPT en cas de traumatisme. Les phénomènes physiopathologiques sous-jacents, incluant des mécanismes épigénétiques, sont encore mal connus.(156).

La consommation d'alcool juste avant l'exposition à un choc traumatique semble être un facteur protecteur contre le développement d'un TSPT ultérieurement. Une étude sur 127 victimes d'un incendie à l'intérieur d'une salle de soirée confirme ce résultat (157).

### **3.3.3 Prévention primaire**

#### **3.3.3.1 Introduction**

La prévention primaire a pour objectif de diminuer l'incidence. Le monde militaire est le premier concerné car la confrontation à une situation pouvant engendrer un TSPT est fréquente et surtout prévisible avant le déploiement sur le théâtre des opérations. La prévention primaire militaire commence par l'identification des sujets à risque et le non-déploiement de ces derniers sur des théâtres d'opérations dangereux. La mise en place de

programme de prévention permettant une meilleure gestion du stress doit être une priorité. Des marines ont été préparés à la gestion du stress avec succès grâce à un programme de pleine conscience défini comme augmentant la résilience (4). Les études à ce sujet restent peu nombreuses. L'autre voie préventive serait un traitement prophylactique mais aucune molécule aujourd'hui n'a montré suffisamment d'efficacité pour être employée de manière sûre et systématique.

La violence est moins prévisible dans le monde civil mais le nombre de TSPT à prévenir est beaucoup plus important. Les événements traumatogènes importants des 15 dernières années représentent un défi dans la gestion du flux de patients à risque de TSPT mais ne sont qu'une minorité de TSPT dans la population générale. Les violences sexuelles et interpersonnelles sont pourvoyeuses de TSPT à grande échelle. La prévention primaire dans ce cadre s'inscrit, soit dans des programmes globaux d'amélioration de la santé mentale en général, soit pendant l'intervalle libre entre le TSA et le TSPT.

### **3.3.3.2 Prévention primaire par traitements psychothérapeutiques**

Les traitements préventifs possibles incluent une combinaison de psychothérapies et de pharmacothérapies. La thérapie cognitivo-comportementale centrée sur le traumatisme est le traitement de choix dans les trois mois suivant un événement traumatique. L'EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) est une alternative (63). Le travail sur les émotions comme sur la pleine conscience de soi apparaît actuellement comme une approche complémentaire d'intérêt. Neuf semaines de méditation chez des militaires américains avant le déploiement sur le théâtre des opérations ont permis une meilleure préparation que ceux qui n'ont pas suivi cet entraînement (4).

11 études regroupant 941 participants ont évalué les interventions brèves afin de prévenir le TSPT chez les patients exposés à un traumatisme. Aucune différence significative n'a été observée entre les différents types d'interventions. Il a cependant été constaté une tendance à l'augmentation des symptômes de TSPT pour ceux qui avaient eu un débriefing précoce et approfondi. La plus grande prudence doit être de mise quant aux interventions immédiates après le traumatisme (158). Les thérapies brèves, de type TCC, centrées sur le traumatisme, semblent plus efficaces pour réduire la sévérité des symptômes que celles non centrées sur le traumatisme. Ceci est vrai non seulement en ce qui concerne le TSPT mais aussi le syndrome anxio-dépressif (159).

### 3.3.3.3 Prévention primaire par traitements médicamenteux

Une revue « Cochrane » des interventions pharmaceutiques possibles pour prévenir l'apparition d'un TSPT a réuni neuf essais randomisés contrôlés sur des périodes courtes (12 semaines ou moins) incluant 345 participants. Les traumatismes concernés étaient variés, de l'agression physique jusqu'au choc septique à l'hôpital. Cette revue contient sept essais sur l'hydrocortisone ; trois essais sur le propranolol dont l'un incluait un bras gabapentine ; un essai sur l'escitalopram et un essai sur le temazepam.

Les résultats concernant l'hydrocortisone montrent une efficacité moyenne pour prévenir l'apparition du TSPT. 13 patients doivent être traités pour éviter l'apparition d'un seul TSPT. L'efficacité du propranolol était faible mais non nulle. L'étude Paris MEM, porte sur l'utilisation du propranolol pour bloquer la reconsolidation mnésique. Les premiers résultats semblent encourageants (31). Les autres molécules n'ont pas montré la moindre efficacité. Au total, l'hydrocortisone et le propranolol semblent être les seules molécules méritant l'attention pour prévenir l'apparition d'un TSPT (160). Une revue de la littérature et une méta-analyse de 2015 trouvent des résultats similaires (161).

Une étude indique que l'administration précoce d'IRS serait efficace pour prévenir l'apparition d'un TSPT (71).

Une étude prospective menée sur 48 patients (enfants et adolescents) montre que l'administration de morphine au stade aigu serait protectrice et diminuerait la sévérité des symptômes d'un éventuel TSPT. Elle pourrait en effet limiter le conditionnement de la peur et pourrait réduire la probabilité de développer un TSPT (162).

155 patients admis aux urgences suite à des blessures traumatiques et ayant reçu des doses de morphine pour la douleur ont été réévalués trois mois après pour déterminer s'ils avaient ou non développé un TSPT. 14 % des patients ont développé un TSPT. Ils avaient reçu significativement moins de morphine que ceux qui n'ont pas développé de TSPT. On ne retrouve pas ce résultat chez ceux souffrant uniquement d'un épisode dépressif majeur (163). Il existe de nombreux récepteurs aux opiacés dans l'amygdale pouvant inhiber son fonctionnement. Des modèles animaux montrent que l'injection tardive de morphine est moins efficace pour créer une amnésie que l'injection de morphine en aigu. La morphine atténue la production de norépinéphrine et produit une amnésie du conditionnement de la peur chez les rats (164). Une confirmation des résultats doit être encore obtenue pour une utilisation en

clinique.

### **3.3.4 Prévention secondaire**

La prévention secondaire a pour objectif de diminuer la prévalence. Elle permet de réduire la fréquence et la gravité des rechutes et d'accompagner par une surveillance étroite ceux qui ont déjà été malades à un moment. Le TSPT est une maladie fluctuante (Figure 4 et 5). Dans ce cadre, le travail sur les facteurs de risque modifiables, dont la pleine conscience et le soutien social, prend toute son importance (165).

Malheureusement la prévention secondaire se limite souvent à un suivi des symptômes et à l'application, le cas échéant, de traitement en cas de rechute. Le TSPT étant une pathologie fluctuante (16), minimiser les rechutes par anticipation devrait être une priorité.

### **3.3.5 Prévention tertiaire**

La prévention tertiaire a pour objectif de diminuer les complications et la chronicisation de la maladie. Les complications du TSPT sont nombreuses. Elles sont psychiatriques (166), addictologiques (167) et somatiques (168).

#### **3.3.5.1 Complications psychiatriques et addictologiques du TSPT**

Les comorbidités anxio-dépressives sont classiques et apparaissent presque par construction. En effet les définitions symptomatiques des troubles se recoupent. L'intrication entre les comorbidités du TSPT demande une attention particulière. Le taux de suicide dans l'armée américaine a considérablement augmenté dans les 10 dernières années. Une étude rétrospective portant sur 5 927 soldats a montré que 6 % des soldats avaient eu des idées suicidaires dans les 12 derniers mois. Le TSPT et le trouble de l'humeur sévère de type dépressif sont tous les deux, indépendamment l'un de l'autre, associés aux idées suicidaires. Ces deux pathologies ont un effet cumulatif. Le fait de souffrir des deux plutôt que d'une seule multiplie par trois le risque de présenter des idées suicidaires sur les 12 derniers mois. La prévention après le traumatisme doit donc inclure une surveillance rapprochée des idées suicidaires chez les soldats souffrant d'un TSPT ou d'un trouble dépressif majeur (169). Une étude sur 145 vétérans a montré que si l'entourage social était jugé bon et protecteur, alors le TSPT et le trouble dépressif ne s'accompagnaient pas d'idée suicidaire. À l'inverse, dans les cas d'un isolement social, le TSPT et le trouble dépressif sont le terreau d'idées suicidaires. Le support social est un élément majeur de la prévention du suicide des vétérans après leur déploiement

(170).

Le Trouble de l'Usage de l'Alcool est une comorbidité fréquente du TSPT (171). Le TUA a par ailleurs des conséquences psychiatriques et somatiques propres. Une surveillance rapprochée des abus de substances doit être systématique chez les patients souffrant d'un TSPT (45). Elle permettrait, entre autres, de limiter le risque suicidaire. Le mésusage de l'alcool est le premier facteur de risque de ce passage à l'acte suicidaire (45).

### **3.3.5.2 Complications somatiques du TSPT**

La clinique du TSPT ne se limite pas aux aspects psychiatriques. Elle s'accompagne d'une kyrielle de troubles somatiques handicapant le patient dont le TSPT est un facteur de risque. Il est associé à une première catégorie de troubles somatiques, qui pourrait être définie comme celle des troubles somatoformes : lipothymies, acouphènes, troubles de la vision non systématisés, etc. Le TSPT est aussi associé à une série de troubles somatiques "classiques" : maladies cardiovasculaires, en particulier l'hypertension artérielle, maladies respiratoires, douleurs rhumatologiques, troubles gastro-intestinaux, diabète, syndrome douloureux généralisé, troubles du sommeil, dérèglement immunitaire(51)(52), etc.

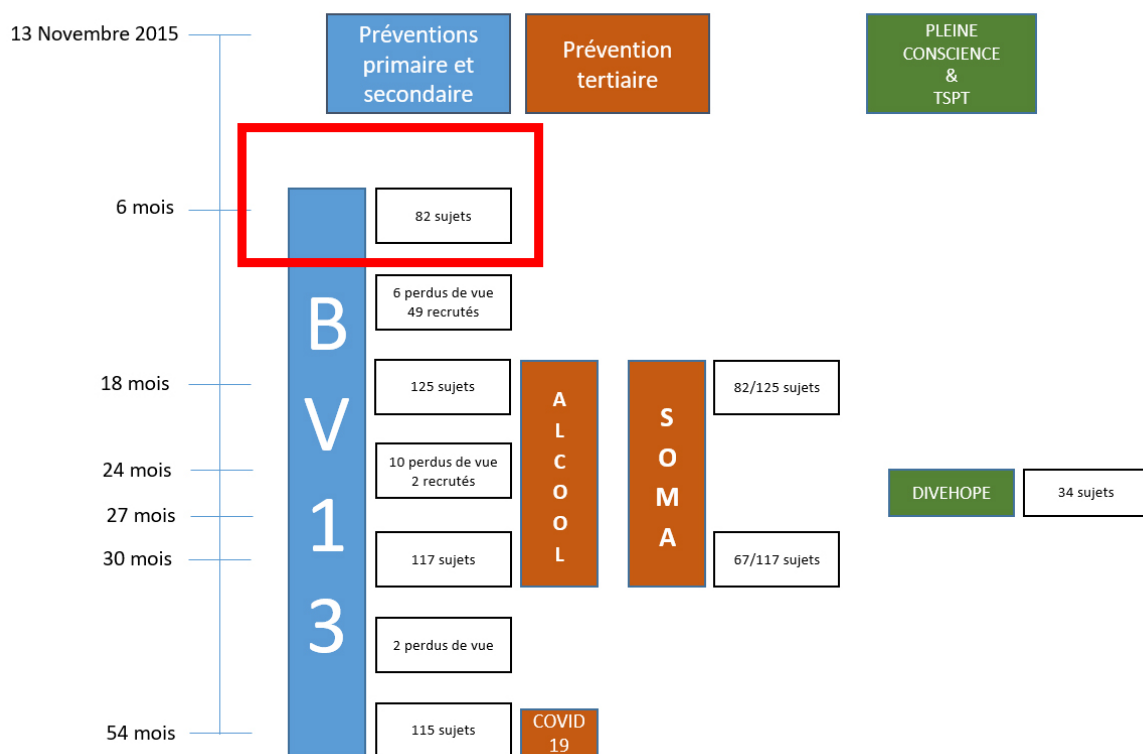
## 4 RÉSULTATS À SIX MOIS (ARTICLE PUBLIE)

### 4.1 INTRODUCTION

La prévention primaire permet de limiter l'incidence d'une maladie, la prévention secondaire, la prévalence et la prévention tertiaire, les complications. Comment améliorer les pratiques de préventions du Trouble de Stress Post-Traumatique ? Les programmes de méditation thérapeutique doivent-ils prendre une place importante dans ces pratiques ? Les attentats terroristes du 13 novembre 2015 à Paris obligent à monter un projet de recherche au long cours pour répondre à ces questions.

La première étape du projet consiste à identifier les facteurs de risque classiques du TSPT suite à un attentat terroriste à six mois en intégrant la mesure de la Disposition de Pleine Conscience.

Ces résultats ont été publiés dans le *European Journal of Trauma et Dissociation* (doi:10.1016/j.ejtd.2018.08.003) .





**2015 Paris terrorist attacks: care guidance for the massive influx of psychologically traumatized civilian casualties. Helping victims to develop their capacity to create a safe and protective environment by leveraging social resources like family, and inner resources like mindfulness should optimize global resilience**

**Auteurs :**

**Lionel Gibert**

**Charles Verdonk**

**Cyril Tarquinio**

**Bruno Falissard**

**Wissam El Hage**

**Marion Trousselard**

**Publié le 5 septembre 2018**

**European Journal of Trauma and Dissociation (Elsevier)**

doi:10.1016/j.ejtd.2018.08.003

**2015 Paris terrorist attacks: care guidance for the massive influx of psychologically traumatized civilian casualties. Helping victims to develop their capacity to create a safe and protective environment by leveraging social resources like family, and inner resources like mindfulness should optimize global resilience (165).**

## **4.2 RÉSUMÉ**

**Introduction :** In the event of a terrorist attacks emergency psychiatrists are forced to deal with a massive influx of psychologically traumatized civilian casualties. The main objective of this study was to give guidelines on how to quickly and reliably identify the patients at risk of developing Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD).

**Method :** Our cohort comprised 82 subjects present inside the Bataclan (Paris, France) during the terrorist attack on November 13th 2015. The risk analysis considered all clinically relevant risk factors. All data was collected using an internet based self-assessment questionnaire 5 to 10 months (6 months in average) after the attacks.

**Results :** 74% of the subjects presented severe symptoms of Acute Stress Disorder (ASD). 17% were wounded by an automatic firearm. The prevalence of PTSD was 61%. We observed four significant predictive risk factors for PTSD: an elevated ASD (RR=3.1), a low-level of trait mindfulness (RR=2.4), a low level of education (RR=1.6) and a lack of family support (RR=1.4).

### **Conclusion :**

Terrorist attacks induce an unprecedented prevalence of PTSD. For optimum emergency psychological care after a terrorist attack, severe ASD symptoms should alert the physician. Helping victims to develop their capacity to create a safe and protective environment by leveraging social resources like family, and inner resources like mindfulness could optimize global resilience.

## **ARTICLE 1**

**2015 Paris terrorist attacks: care guidance for the massive influx of psychologically traumatized civilian casualties. Helping victims to develop their capacity to create a safe and protective environment by leveraging social resources like family, and inner resources like mindfulness should optimize global resilience**

**Auteurs :**

**Lionel Gibert**

**Charles Verdonk**

**Cyril Tarquinio**

**Bruno Falissard**

**Wissam El Hage**

**Marion Trousselard**

**Publié le 5 septembre 2018**

**European Journal of Trauma and Dissociation (Elsevier)**

**doi:10.1016/j.ejtd.2018.08.003**

**2015 Paris terrorist attacks: care guidance for the massive influx of psychologically traumatized civilian casualties. Helping victims to develop their capacity to create a safe and protective environment by leveraging social resources like family, and inner resources like mindfulness should optimize global resilience (165).**

## **4.3 ARTICLE**

### **4.3.1 Introduction**

On November 13<sup>th</sup> 2015, Paris underwent a series of coordinated terrorist attacks. 1500 people were present in the Bataclan concert hall, one of the city's most popular live music venues. They were subjected to sudden gunfire from automatic weapons in a confined environment. Being plunged into a war-like context so unexpectedly, was a highly traumatic experience. Several emergency cells were set up for managing immediate psychic injuries (172) (Hirsch et al., 2015). They were not intended to provide long-term care, but rather, had an emergency aid mission and facilitated referrals. However, these terrorist attacks forced emergency psychiatrists to deal with a massive influx of psychologically traumatized civilian casualties. Even though there are currently on-going clinical trials, there is no evidence that a simple treatment may prevent PTSD in an acute stress disorder situation (173) (A. Shalev, Liberzon, et Marmar, 2017). We looked for evidence-based information on how to deal with a massive influx of psychologically traumatized civilians. Some article studied specific aspects of November 2015 Paris attacks. One compared the impact of "Charlie hebdo" attack of January 2015 to the "Bataclan" one from November 2015. PTSD symptoms appeared to be higher in the second one (174) (Goodwin, Kaniasty, Sun, et Ben-Ezra, 2017). One found severe psychological consequences, even in people who were less exposed. (175) (Vandentorren et al., 2018). We also searched pubMED using the keywords "PTSD," "Acute Stress Disorder," "terrorist attacks," "prevalence," and "risk factors". The search targeted articles that appeared following the major

attacks in September 2001 in New-York, as we wanted to include studies linked to these events. The articles were filtered firstly according to the nature of the trauma, in order to highlight traumas affecting the civilian population in the context of an attack, as opposed to natural disasters. We also considered articles on veterans to enlarge the basis of evidence, as the Paris terrorist attacks were similar to a war situation. The articles were then filtered to focus on the simple and pragmatic risk factors that are useful when dealing with a massive influx of victims. A clinical review on PTSD (140) (Yehuda et al., 2015) mentioned how *"emphasis is being placed on identifying factors that explain individual differences in responses to trauma and promotion of resilience"*. It also mentioned a highest prevalence of 25 to 50% depending on the type of trauma. A 20-year longitudinal study on a 214 veteran cohort (16) (Solomon, 2006) showed how initial combat stress reaction could lead to volatile chronic stress. The 47,466 traumatic experiences exposures study from the World Mental Health Survey (120) (Kessler et al., 2014) described PTSD predictors from pre-trauma risk factors. The 10,835 World Trade Center responders 8 year prospective cohort study (121) (Pietrzak et al., 2014) underscored the importance of prevention and screening after such events.

On November 13<sup>th</sup> 2015, a major issue was how to quickly and reliably identify the patients at risk of developing Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) later in life. Many studies describe risk factors but none investigated the particular situation of violent terrorist assaults. Thus, we assessed pre-trauma risk factors (2) (121) (122) (A. Shalev, Liberzon, et Marmar, 2017) (Pietrzak et al., 2014) (DiGangi et al., 2013), namely gender, age, education, family situation, and psychiatric history (including traumas). We explored peritraumatic risk factors (123) (121) (Liu, Tarigan, Bromet, et Kim, 2014) (Pietrzak et al., 2014), namely dissociation (143) (Birmes et al., 2003), alcohol consumption (157) (Maes, Delmeire, Mylle, et Altamura, 2001), duration of exposure to danger, witnessing the assailants, physical injury, and the loss of a relative. Post-trauma we examined the acute stress disorder symptoms (123) (176) (143) (Liu et al., 2014) (A. Y. Shalev et Freedman, 2005) (Birmes et al., 2003), and the quality of the social environment. Mindfulness skills were tested as a marker of resilience and coping mechanisms (177) (Rachel W. Thompson RW, Arnkoff DB, et Glass CR, n.d.), which are also described as risk factors (122) (DiGangi et al., 2013), as well as being predictive of the symptoms' severity (178) (Thompson et Waltz, 2010). Mindfulness-based treatments for PTSD are now considered as promising adjunctive or alternative intervention approaches (179) (180) (Boyd, Lanius, et McKinnon, 2018) (Lang, 2017).

The main objective of this study was to determine the risk factors for PTSD caused by a terrorist

attack, in order to improve patient care and guidance in possible similar situations in the future. It should help emergency physicians to identify patients who exhibit PTSD risk and therefore require priority care.

### **4.3.2 Method**

#### **4.3.2.1 Participants**

Recruitment was carried out among members of an association for Paris terror victims (*Life For Paris*). The association's members received an online cover letter supported by the board of the association, inviting them to participate in the study. Subjects included in the study had to be present in the Bataclan concert hall during the attack. In the cover letter, the aim of the study was defined as an evaluation of risk factors for PTSD using self-assessment internet based questionnaires (guidance for completion of the instruments was specified). The first victim was enrolled on April 12th 2016 and the last on September 7th 2016.

#### **4.3.2.2 Procedure**

The study was conducted in accordance with all applicable regulatory requirements, and approved by the ethics committee (ClinicalTrials.gov NCT02853513). All volunteers provided written, informed consent before participation. Our project received the moral and financial support of the National Center for Scientific Research (CNRS "Attentats-Recherche").

#### **4.3.2.3 Measures**

All data was recorded on average 6 months after the attacks in one single session.

The primary endpoint of the study was evaluated using the PTSD Check List Scale (PCL-5) (181) (Ashbaugh, Houle-Johnson, Herbert, El-Hage, et Brunet, 2016) according to the DSM-5 (182) (American Psychiatric Association, 2013). Individuals with a threshold over or equal to 38 were considered as suffering from PTSD. In the range of thresholds proposed in the literature, we have chosen the highest one to increase the specificity of our PTSD diagnosis (181) (183) (Ashbaugh et al., 2016) (Blevins, Weathers, Davis, Witte, et Domino, 2015). The cut-off point proposed by the National Center for PTSD is subject to changes. It is now at 33 but was initially at 38. Criteria A from DSM-5 was present for all subjects. Symptoms criteria B (Intrusion), C (avoidance), D (cognition/mood alteration) and E (alterations in arousal and reactivity) were measured using the PCL-5 scale.

For each item collected, our cohort has been split into categories as described in tables 1 and 2.

Eight items collected socio-demographic information, i.e., gender, age, family status, educational level, professional status and social support (family, friends and professional) (125) (Xue et al., 2015).

Three items focused on medical history (past psychological treatment, traumas), and current treatments. Simple closed questions were asked for those items. No specific information was requested about the type of trauma, type of psychological issue, or type of medication.

Five items examined the state of the subject during the terrorist attack: alcohol consumption (number of drinks), duration of exposure to danger, automatic firearm injury, seeing the terrorists, and the loss of a loved one.

Acute Stress Disorder (ASD) was assessed by 6 items resuming DSM-5 criteria (182) (American Psychiatric Association, 2013): negative mood, intrusion, avoidance, dissociative, and arousal symptoms. Each item scored between zero and three. The sum of the item scores was used to assess the intensity of the ASD symptoms (DSM-5 criteria) ; Subjects scoring at least 2, in 5 items out of 6, were considered as having severe ASD symptoms.

Peri-traumatic dissociation was measured by the 10-item Peritraumatic Dissociative Experiences Questionnaire Self Report Version(PDEQ-SER) (144) (Birmes et al., 2001); A score greater than 22 indicated clinically relevant peritraumatic dissociation (184) (Birmes, P. et al., 2001).

Mindfulness skills were measured by the 14-item Freiburg Mindfulness Inventory (FMI) (185) (Walach H, Buchheld N, Buttenmüller V, Kleinknecht N, et Schmidt S, 2006); A score over 38 indicated efficient mindful functioning (186) (Trousselard et al., 2010).

#### **4.3.2.4 Data Analysis**

All statistical analyses were performed with R including core packages graphics and stats (187) (R Development Core Team, 2015). Packages car (188) (Fox J, Weisberg S, Adler D, et Bates D, 2015) and epi (189) (Carstensen B, Plummer M, Laara E, et Hills M, 2016) were used. Bivariate analysis were performed (i) to compare PCL-5 averages between groups from other variables (*t*-test, ANOVA) and (ii) to calculate the risk ratio. Data was expressed as mean  $\pm$  SD (Standard Deviation). The risk ratios are presented with a 95% confidence interval and the *p*-value of the corresponding  $\chi^2$  test. The significance limit is *p*-value  $\leq 0.05$  for all tests.

### 4.3.3 Results

82 subjects completed the questionnaires. The majority (79%) of subjects were aged between 26 and 45 (Table 1). Women (57%) were slightly overrepresented. The level of education was high, with 73% of subjects holding at least a bachelor degree. Family situations were equally divided between single people, childless couples and couples with children. The employment situation was stable for most subjects (78%). A minority (28%) reported a psychiatric history, and 27%, past traumatic events. The mean score for FMI is 35.5 ( $\pm 6.8$ ). Mindful subjects (FMI  $\geq 38$ ) exhibited lower PCL-5 scores ( $29.8 \pm 13.5$  vs  $45.4, \pm 13.6$ ;  $p < 0.001$ ).

The mean score of the sample for PCL-5 was 40.05 ( $\pm 15.4$ ). The PCL-5 scores respect a normal distribution (Figure 1). The prevalence of PTSD was 61%.

The mean ASD score was 12.0 ( $\pm 4.0$ ); 74% of the subjects suffered from severe ASD symptoms (Figure 2). More than half (54%) of the subjects remained in the concert hall for almost two hours, until the intervention of the police, while undergoing automatic gunfire (Table 2). The PCL-5 scores of the subjects who remained in contact with danger for more than 30 minutes were higher, but the difference was not significant. 17% were wounded by an automatic firearm and 15% suffered the loss of a loved one. There was no difference in PCL-5 scores between those who were wounded by an automatic weapon and those who were not, or between those who suffered the loss of a loved one and those who did not. Likewise there was no difference in PCL-5 scores between those who saw the terrorists (64%), and those who did not.

The mean score for peritraumatic dissociation was high ( $23.5 \pm 8.6$ ). There was no difference in PCL-5 scores between groups with or without clinically relevant dissociation ( $41.2 \pm 13.0$  vs  $38.5 \pm 18.0$ , respectively).

The mean PCL-5 score for subjects who had more than 2 glasses of alcohol ( $33.4 \pm 17.4$ ) was more than 7 points below the mean of the others.

The better the social support is, the lower the average PCL-5 score is, even though the differences between groups remained non-significant. This is valid for family, friends, and professional environments.

The majority (75%) of subjects reported good care from their social environments.



Likewise, 80% of the subjects received treatment following the terror attacks. 23% received medication and 57% psychotherapy only.

### **Risk factors (Table 3)**

Among the risk factors studied, we identified four significant ones. Suffering from severe ASD symptoms is the highest significant risk factor (RR = 3.1; [1.4;6.8],  $p < 0.001$ ). Subjects who reported an ASD score over 10 have a 3.1 times higher risk of developing PTSD six months after the terror attacks. Having a mindfulness score below 38 is the second significant risk factor (RR = 2.4, [1.3;4.1],  $p < 0.001$ ). Completing 2 years or less, of higher education, is the third significant risk factor (RR= 1,6, [1.2;2.2],  $p \leq 0,01$ ). A lack of family support is the fourth significant risk factor (RR = 1.4, [1.0;2.0],  $p < 0.05$ ).

Commonly described risk factors, namely level of dissociation, being female, exposure time, psychiatric or psychological trauma history, and physical injury, were not found as significant risk factors in our cohort.

### **4.3.4 Discussion**

The study population is fairly homogeneous and composed of young adults. In this population, which was highly and brutally exposed to the Paris terror attacks of November 2015, the prevalence of PTSD observed six months later remained very high (61%), greater than the usually described prevalence (16) (190) (12) (Solomon, 2006) (Kessler, Sonnega, Bromet, Hughes, et Nelson, 1995) (North et al., 2015). Heavy combat situations or rape, which are the highest prevalence producers, would have a prevalence of between 25 and 50% (140) (23) (173) (Yehuda et al., 2015) (Schlenger et al., 2015) (A. Shalev et al., 2017). Another cohort including outside witnesses on the same event found a lower level of prevalence (175) (Vandentorren et al., 2018). The difference is due to our very strict recruitment criteria. Only persons attending the concert could be included in our study. Our intention was to keep the highest homogeneity of exposure in our cohort.

The intensity of the terror attack and the element of surprise probably explain the effect on this population, which was unprepared for this type of situation (123) (Liu et al., 2014). Each type of event has its traumatic potential and produces different effects (120) (Kessler et al., 2014). The result shows the importance of paying careful attention to traumatic contexts, to better understand their psychiatric consequences. Our main objective, to determine risk factors at large, is all the more important given that the event, a military-style assault in a festive civil

context , could unfortunately happen again, and is part of a geopolitical context fostering a climate of lasting fear. The source of this high prevalence, induced by the intensity of the initial stress and surprise, lies in the severe ASD symptoms for most subjects (74%).

The ASD score is the most important risk factor found, just like in other studies (144) (143) (41) (Birmes et al., 2001) (Birmes et al., 2003) (Harvey et Bryant, 1999). Our score takes into account all items of the DSM-5 definition except dissociation. Dissociation was evaluated separately as results in the literature are controversial (191) (Bryant, 2007) and the DSM-5 definition of PTSD clearly distinguishes PTSD with or without dissociation symptoms. Having only six questions makes things easy in an emergency situation. That is why we deliberately did not use the more classical 30-item Stanford ASD questionnaire (192) (Cardena, Koopman, Classen, Waelde, et Spiegel, 2000). In our cohort, the convergence of epidemiological information shows ASD and PTSD unifying in time. It looks as if an acute situation could be prolonged depending on the capacity of the individual to cope. The situation at the Bataclan was so intense, that cumulative trauma did not enter the equation. Although the free interval between ASD and PTSD is variable, ranging from weeks to months, or even years, one can speculate whether it is the same disease. The diagnostic criteria for DSM-5 are very similar. This demonstrates the importance of the early detection of ASD and the question of preventive prophylaxis for individuals with severe ASD and other risk factors.

The second important risk factor observed is trait Mindfulness level. Individuals characterized by a usual mindful functioning are described as resilient individuals using awareness of the transient nature of negative affects (177) (Rachel W. Thompson RW et al., n.d.). Mindfulness is linked to a capacity for efficient emotion management (92) (Chambers, Gullone, et Allen, 2009). The mean score in our sample is below the level observed in a similar population (186) (Trousselard et al., 2010). To hypothesize that undergoing a traumatic event changes the capacity of the individual for full consciousness seems reasonable. Nevertheless, results show that casualties who maintain higher mindfulness have a lower risk of PTSD. This proposal should be seen in light of theoretical approaches to personality where the functioning of the person evolves but does not radically change. Furthermore, mindful functioning has been associated with a lower level of PTSD symptomatology (193) (Smith BW et al., 2011). This result is important, as this natural disposition can be developed through the practice of meditation. A natural disposition towards mindfulness can be measured 6 months after the event. Its clinical benefits have been demonstrated for PTSD (179) (194) (195) (Boyd et al., 2018) (Hilton et al., 2017) (Polusny et al., 2015). Mindfulness assessments after trauma may improve our

understanding of how to customize psychological interventions and to evaluate their outcomes (180) (Lang, 2017).

A low level of education is the third significant risk factor for PTSD. Military research resulted in similar findings (125) (Xue et al., 2015). A link between Intellectual Quotient, cognitive abilities and PTSD is described (122) (DiGangi et al., 2013). We suggest that a low level of education prevents subjects from benefiting from protective resources such as family or medical support.

A lack of family support is the fourth risk factor. It confirms other paper findings (196) (Bryant, 2016). Creating a safe and protective environment probably helps (153) (152) (Kaniasty et Norris, 2008) (Charuvastra et Cloitre, 2008). However, above a certain level of threat, the only support that is clearly significant is the support from the subject himself. This is a characteristic of trait-mindfulness.

All in all, ASD symptoms, resources (family support and trait-mindfulness) and the ability to optimize these (education level) describe the relative risks in our cohort.

Some usual risk factors are not found to be significant, in particular psychiatric history (trauma included). The situation may have reached a traumatic level that occulted the psychological history of the patient. One hypothesis is that each individual has a capacity to manage a given level of stress in the course of his life. In this extremely aggressive situation, for a majority of subjects that level would be reached with one event only. Also the question asked was general, and it is likely that our psychiatric history is over-evaluated. In our population, the prevalence of these antecedents is higher than reported in the 2007 INVS (Institut National de Veille Sanitaire) report on a similar population (197) (Cohidon, C., 2007). Nevertheless, for both psychiatric and trauma history, relative risks are superior to one but not at a significant level.

Dissociation has not been found as a significant risk factor in our population. Results found in the literature are controversial, depending on the methodology used and the time of the assessment (146) (145) (van der Velden et Wittmann, 2008) (Briere, Scott, et Weathers, 2005). The frontier between dissociation and other symptoms is sometime unclear: avoidance syndrome and dissociative amnesia have common points (191) (142) (Bryant, 2007) (Stein et al., 2013).

Being wounded by an automatic weapon was not a risk factor in our study. It is likely that wounded victims benefited from psychological support right after the attack. This support might have protected them from developing PTSD symptoms later. This would be in accordance with the rest of our findings. We could use the same argument to explain why the loss of a

loved one was not found as a risk factor. It is indeed likely that those who lost a loved one were taken care of by their environment more than those who did not.

Our aim was not to study treatments or their efficiency. Our entire naturalistic cohort is not benefiting from the same treatment. PTSD is a chronic pathology for which treatment is long and not always efficient. Considering the situation at 6 months should therefore not impact our results. The main results have been checked in the group of patients undergoing psychotherapy without medication. The PTSD prevalence in this group of 53 subjects is 65%, and the four main risk factors mentioned (severe ASD symptoms, Trait-mindfulness, education level, family support) are significant in this group.

Two biases are to be reported in our study. Firstly subjects had to answer questions concerning acute conditions after several months, which creates a recall bias of the event, especially in this context where the mnemonic operation is altered, as described in the presence of PTSD. The impact of this bias cannot be assessed properly one way or the other. We assume that our results are strong enough to absorb a hypothetical bias which should be minor for risk factors other than ASD. As we can assure temporality within this bias, this cross-sectional study can provide risk factors.

Secondly recruitment was done via a victims' association (*Life For Paris*), which creates a bias. Associations are usually joined before the onset of PTSD and are linked more to victim status than to a medical condition. The main reasons for joining are to share experiences, and receive support with administrative work, as requesting financial compensation is quite a laborious process. While serious symptoms may have prevented some subjects from completing the questionnaires, we can hypothesize that symptom-free subjects did not feel the need to join an association. We cannot calculate the exact impact of these biases. Our cohort represents 6% of those who survived the attack (approximately 50% are members of the association *Life For Paris*) and therefore should still be representative.

A single evaluation at 6 months might not be enough to determinate the exact factors to predict PTSD. Further research will follow-up the evolution of results in time.

For logistical reasons, we used the PCL-5 (with a threshold at 38) for assessing Post-Traumatic Stress disorder even though CAPS-5 still remains the gold standard for the diagnosis.

Our cohort study demonstrates that terrorist attacks can produce an unprecedentedly high prevalence of PTSD. It obliges public health policy actors to consider PTSD as one of, if not the most, important medical problems following a violent terrorist attack in a confined

environment. This prevalence is directly linked to the severity of ASD symptoms, which wipes out almost all other risk factors classically found.

We propose a simple way to assess the risk for each patient involved in violent terrorist assaults. Such rapid screening and detection provides early prioritization of the initial care of psychological injuries. The highlighted risk factors do not require psychiatric expertise and can be assessed by any caregiver. This would help provide an operational response in a situation where all health systems are stressed. Patients who require priority care can be easily identified.

For all victims, our study informs care guidance in the immediate and longer term. It underscores the importance of evaluating victims' resources, and enabling them to identify, optimize and use them. Those resources include all aspects of their social environment as well as their own abilities, such as mindfulness, which can be developed. This guidance should increase the resilience of victims and therefore reduce their risk of later developing PTSD.

An obvious further question for study would be the continuity between ASD and PTSD . PTSD is a fluctuant disorder with remission periods (16) (Solomon, 2006). The free interval between ASD and PTSD is classically described and should be analysed more precisely in order to affirm that PTSD is a quasi-continuous prolongation of ASD. Another perspective is to assess, as is planned, the evolution of PCL-5 scores at 12- and 24-month intervals after the event. PCL-5 scores are not constant in time (16) (Solomon, 2006) even though the highest volatility is seen during the first month (198) (Steenkamp et al., 2015). In addition, Mindfulness should be investigated as a risk factor but also probably as a way to manage ASD in order to actively diminish the risk of developing PTSD. This would help us understand how ASD symptoms would interact with other symptoms. Finally, our study allows emergency psychiatrists to better evaluate their patients after a large-scale terrorist attack. Building a tool to optimize primary and secondary prevention is the next step (199) (Karstoft, Statnikov, Andersen, Madsen, et Galatzer-Levy, 2015) as so far, no medication has proven efficient in the prevention of PTSD (160) (Amos, Stein, et Ipser, 2014). According to our results, this tool should be used, first of all, to build a complete list of patients' own coping mechanisms and resources within their environment. It should then find ways to maximise each resource identified. This process is especially important for patients identified as being at risk, as they have the most severe ASD and the fewest resources.

#### **4.3.5 References**

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorder (5th ed.). Washington DC: American Psychiatric Association.

Amos, T., Stein, D. J., et Ipser, J. C. (2014). Pharmacological interventions for preventing post-traumatic stress disorder (PTSD). In The Cochrane Collaboration (Ed.), Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley et Sons, Ltd. Retrieved from <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006239.pub2>

Ashbaugh, A. R., Houle-Johnson, S., Herbert, C., El-Hage, W., et Brunet, A. (2016). Psychometric Validation of the English and French Versions of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5). PLOS ONE, 11(10), e0161645. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161645>

Birmes, P., Brunet, A., Carreras, D., Ducassé, J.-L., Charlet, J.-P., Lauque, D., ... Schmitt, L. (2003). The predictive power of peritraumatic dissociation and acute stress symptoms for posttraumatic stress symptoms: a three-month prospective study. American Journal of Psychiatry, 160(7), 1337–1339.

Birmes, P., Carreras, D., Charlet, J. P., Warner, B. A., Lauque, D., et Schmitt, L. (2001). Peritraumatic dissociation and posttraumatic stress disorder in victims of violent assault. The Journal of Nervous and Mental Disease, 189, 796–798.

Birmes, P., Carreras, D., Ducassé, J.-L., Charlet, J.-P., Warner, B. A., Lauque, D., et Schmitt, L. (2001). Peritraumatic dissociation, acute stress, and early posttraumatic stress disorder in victims of general crime. Canadian Journal of Psychiatry, 46(7), 649–651.

Blevins, C. A., Weathers, F. W., Davis, M. T., Witte, T. K., et Domino, J. L. (2015). The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation: Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5. Journal of Traumatic Stress, 28(6), 489–498. <https://doi.org/10.1002/jts.22059>

Boyd, J. E., Lanius, R. A., et McKinnon, M. C. (2018). Mindfulness-based treatments for posttraumatic stress disorder: a review of the treatment literature and neurobiological evidence. Journal of Psychiatry et Neuroscience, 43(1), 7–25. <https://doi.org/10.1503/jpn.170021>

Briere, J., Scott, C., et Weathers, F. (2005). Peritraumatic and persistent dissociation in the presumed etiology of PTSD. American Journal of Psychiatry, 162(12), 2295–2301.

Bryant, R. A. (2007). Does dissociation further our understanding of PTSD? Journal of

Anxiety Disorders, 21(2), 183–191. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2006.09.012>

Bryant, R. A. (2016). Social attachments and traumatic stress. *European Journal of Psychotraumatology*, 7. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v7.29065>

Cardena, E., Koopman, C., Classen, C., Waelde, L. C., et Spiegel, D. (2000). Psychometric properties of the Stanford Acute Stress Reaction Questionnaire (SASRQ): A valid and reliable measure of acute stress. *Journal of Traumatic Stress*, 13(4), 719–734.

Carstensen B, Plummer M, Laara E, et Hills M. (2016). Epi: A Package for Statistical Analysis in Epidemiology (Version 2.0).

Chambers, R., Gullone, E., et Allen, N. B. (2009). Mindful emotion regulation: An integrative review. *Clinical Psychology Review*, 29(6), 560–572. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.06.005>

Charuvastra, A., et Cloitre, M. (2008). Social Bonds and Posttraumatic Stress Disorder. *Annual Review of Psychology*, 59(1), 301–328. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.58.110405.085650>

Cohidon, C. (2007). Prévalence des troubles de santé mentale et conséquences sur l'activité professionnelle en France dans l'enquête "Santé mentale en population générale : images et réalités." INVS.

DiGangi, J. A., Gomez, D., Mendoza, L., Jason, L. A., Keys, C. B., et Koenen, K. C. (2013). Pretrauma risk factors for posttraumatic stress disorder: A systematic review of the literature. *Clinical Psychology Review*, 33(6), 728–744. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.05.002>

Fox J, Weisberg S, Adler D, et Bates D. (2015). car: Companion to Applied Regression (Version 2.1-2).

Goodwin, R., Kaniasty, K., Sun, S., et Ben-Ezra, M. (2017). Psychological distress and prejudice following terror attacks in France. *Journal of Psychiatric Research*, 91, 111–115. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.001>

Harvey, A. G., et Bryant, R. A. (1999). The relationship between acute stress disorder and posttraumatic stress disorder: a 2-year prospective evaluation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 67(6), 985.

Hilton, L., Maher, A. R., Colaiaco, B., Apaydin, E., Sorbero, M. E., Booth, M., ... Hempel, S. (2017). Meditation for posttraumatic stress: Systematic review and meta-analysis. *Psychological*

Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy, 9(4), 453–460.  
<https://doi.org/10.1037/tra0000180>

Hirsch, M., Carli, P., Nizard, R., Riou, B., Baroudjian, B., Baubet, T., ... Lafont, A. (2015). The medical response to multisite terrorist attacks in Paris. *The Lancet*, 386(10012), 2535–2538.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01063-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01063-6)

Kaniasty, K., et Norris, F. H. (2008). Longitudinal linkages between perceived social support and posttraumatic stress symptoms: Sequential roles of social causation and social selection. *Journal of Traumatic Stress*, 21(3), 274–281. <https://doi.org/10.1002/jts.20334>

Karstoft, K.-I., Statnikov, A., Andersen, S. B., Madsen, T., et Galatzer-Levy, I. R. (2015). Early identification of posttraumatic stress following military deployment: Application of machine learning methods to a prospective study of Danish soldiers. *Journal of Affective Disorders*, 184, 170–175. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.057>

Kessler, R. C., Rose, S., Koenen, K. C., Karam, E. G., Stang, P. E., Stein, D. J., ... others. (2014). How well can post-traumatic stress disorder be predicted from pre-trauma risk factors? An exploratory study in the WHO World Mental Health Surveys. *World Psychiatry*, 13(3), 265–274.

Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., et Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 52(12), 1048–1060.

Lang, A. J. (2017). Mindfulness in PTSD treatment. *Current Opinion in Psychology*, 14, 40–43. <https://doi.org/10.1016/j.copsy.2016.10.005>

Liu, B., Tarigan, L. H., Bromet, E. J., et Kim, H. (2014). World Trade Center Disaster Exposure-Related Probable Posttraumatic Stress Disorder among Responders and Civilians: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 9(7), e101491. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101491>

Maes, M., Delmeire, L., Mylle, J., et Altamura, C. (2001). Risk and preventive factors of post-traumatic stress disorder (PTSD): alcohol consumption and intoxication prior to a traumatic event diminishes the relative risk to develop PTSD in response to that trauma. *Journal of Affective Disorders*, 63(1), 113–121.

North, C. S., Pollio, D. E., Hong, B. A., Pandya, A., Smith, R. P., et Pfefferbaum, B. (2015). The postdisaster prevalence of major depression relative to PTSD in survivors of the 9/11 attacks on the world trade center selected from affected workplaces. *Comprehensive*



Psychiatry, 60, 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2015.02.009>

Pietrzak, R. H., Feder, A., Singh, R., Schechter, C. B., Bromet, E. J., Katz, C. L., ... Southwick, S. M. (2014). Trajectories of PTSD risk and resilience in World Trade Center responders: an 8-year prospective cohort study. *Psychological Medicine*, 44(01), 205–219. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000597>

Polusny, M. A., Erbes, C. R., Thuras, P., Moran, A., Lamberty, G. J., Collins, R. C., ... Lim, K. O. (2015). Mindfulness-Based Stress Reduction for Posttraumatic Stress Disorder Among Veterans: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 314(5), 456. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.8361>

R Development Core Team. (2015). R: a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL : <http://www.R-project.org> (Version 3.3.0).

Rachel W. Thompson RW, Arnkoff DB, et Glass CR. (n.d.). Conceptualizing Mindfulness and Acceptance as Components of Psychological Resilience to Trauma. *Trauma Violence Abuse*, 12(4), 225–235.

Schlenger, W. E., Corry, N. H., Williams, C. S., Kulka, R. A., Mulvaney-Day, N., DeBakey, S., ... Marmar, C. R. (2015). A Prospective Study of Mortality and Trauma-Related Risk Factors Among a Nationally Representative Sample of Vietnam Veterans. *American Journal of Epidemiology*, kwv217. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv217>

Shalev, A., Liberzon, I., et Marmar, C. (2017). Post-Traumatic Stress Disorder. *New England Journal of Medicine*, 376(25), 2459–2469. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1612499>

Shalev, A. Y., et Freedman, S. (2005). PTSD Following Terrorist Attacks: A Prospective Evaluation. *American Journal of Psychiatry*, 162(6), 1188–1191. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.6.1188>

Smith BW, Ortiz, JA, Steffen LE, Tooley EM, Wiggins KT, Yeater EA, ... Bernard ML. (2011). Mindfulness is associated with fewer PTSD symptoms, depressive symptoms, physical symptoms, and alcohol problems in urban firefighters. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 79(5), 613–617.

Solomon, Z. (2006). Trajectories of PTSD: A 20-Year Longitudinal Study. *American Journal of Psychiatry*, 163(4), 659. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.4.659>

Steenkamp, M. M., Boasso, A. M., Nash, W. P., Larson, J. L., Lubin, R. E., et Litz, B. T. (2015). PTSD symptom presentation across the deployment cycle. *Journal of Affective Disorders*, 176, 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.01.043>

Stein, D. J., Koenen, K. C., Friedman, M. J., Hill, E., McLaughlin, K. A., Petukhova, M., ...Kessler, R. C. (2013). Dissociation in Posttraumatic Stress Disorder: Evidence from the World Mental Health Surveys. *Biological Psychiatry*, 73(4), 302–312. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.08.022>

Thompson, B. L., et Waltz, J. (2010). Mindfulness and experiential avoidance as predictors of posttraumatic stress disorder avoidance symptom severity. *Journal of Anxiety Disorders*, 24(4), 409–415. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2010.02.005>

Trousselard, M., Steiler, D., Raphel, C., Cian, C., Duymedjian, R., Claverie, D., et Canini, F. (2010). Validation of a French version of the Freiburg Mindfulness Inventory-short version: relationships between mindfulness and stress in an adult population. *BioPsychoSocial Medicine*, 4(1), 1.

Van der Velden, P. G., et Wittmann, L. (2008). The independent predictive value of peritraumatic dissociation for PTSD symptomatology after type I trauma: A systematic review of prospective studies. *Clinical Psychology Review*, 28(6), 1009–1020. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2008.02.006>

Vandentorren, S., Pirard, P., Sanna, A., Aubert, L., Motreff, Y., Dantchev, N., ... Baubet, T. (2018). Healthcare provision and the psychological, somatic and social impact on people involved in the terror attacks in January 2015 in Paris: cohort study. *The British Journal of Psychiatry*, 212(04), 207–214. <https://doi.org/10.1192/bjp.2017.63>

Walach H, Buchheld N, Buttenmüller V, Kleinknecht N, et Schmidt S. (2006). Measuring mindfulness - the Freiburg Mindfulness Inventory (FMI). *Pers and Ind Dif*, 40, 1543–1555.

Xue, C., Ge, Y., Tang, B., Liu, Y., Kang, P., Wang, M., et Zhang, L. (2015). A Meta-Analysis of Risk Factors for Combat-Related PTSD among Military Personnel and Veterans. *PLOS ONE*, 10(3), e0120270. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120270>

Yehuda, R., Hoge, C. W., McFarlane, A. C., Vermetten, E., Lanius, R. A., Nievergelt, C. M., ... Hyman, S. E. (2015). Post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 15057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.57>



## 4.3.6 Tables

### 4.3.6.1 Table 1: Pre-trauma factors bivariate analyses (PCL-5)

Tableau 1 : Pre-trauma factor bivariate analyses (PCL-5 phase 1)

	Number	%	M[PCL-5]	SD	p
Total	82	100	40.05	15.4	PCL-5
Gender					
Male	35	43%	36	14	< 0.05
Female	47	57%	43	16.4	
Age					
18-25	7	8.5%	46.4	13.8	< 0.05
26-35	43	52%	41	14.9	
36-45	22	27%	41.6	14.7	
46-55	7	8.5%	23.6	17.4	
56-65	3	4%	39	4.6	
Family status					
Single no children	25	30.5%	38.4	12.8	0.66
Single with children(s)	3	3.65%	37.7	12.7	
Couple with children(s)	25	30.5%	37.5	18.0	
Couple without children	26	31.7%	44	15.6	
Other	3	3.65%	43	12.5	
Education level					
Secondary school	5	6.1%	49.8	8.0	0.06
0-2 year(s) of higher education	16	19.5%	46.5	13.4	
3-4 years of higher education	22	26.8%	40	15.3	
5+ years of higher education	39	47.6%	36.2	15.9	
Professional status					
Executive	33	40%	41	17	0.82
Employee	22	27%	40.0	15.3	
Independant	10	12%	35.8	12.9	
Other	17	21%	40.9	12.7	
Trauma history					
Yes	22	27%	45.4	14.0	0.06
No	60	73%	38.1	15.5	
Psychiatric history					
Yes	23	28%	42.6	11.8	0.35
No	59	72%	39.1	16.5	
Mindfulness					
FMI ≥ 38	28	34%	29.8	13.5	< 0.01
FMI < 38	54	66%	45.4	13.6	

M: mean; SD: standard deviation. p value from PCL-5 (*t*-test, ANOVA) ;PhD : Doctor of Philosophy' ;

PCL-5: Check-List Scale for DSM-5; FMI: Freiburg Mindfulness Inventory

### 4.3.6.2 Table 2: Peritrauma and post-trauma factors bivariate analyses (PCL-5)

Tableau 2 : Peritrauma and post-trauma factors bivariate analyses (PCL-5 phase 1)

	Number	%	M[PCL-5]	SD	p
Total	82	100	40.1	15.4	PCL-5
ASD Score					
≥ 10	61	74%	44.9	13.1	< 0.01
< 10	21	26%	25.9	12.9	
Exposure duration					
0-10 minutes	3	4%	35.7	14.3	0.19
10-30 minutes	29	35%	38.2	14.4	
30-60 minutes	6	7%	52.7	18.5	
> 60 minutes	44	54%	39.9	15.4	
Automatic weapon wounded					
Yes	14	17%	40.2	13.0	0.97
No	68	83%	40	15.9	
Loss of a loved one					
Yes	12	15%	41.2	16.2	0.79
No	70	85%	39.9	15.3	
PDEQ score					
≥ 22	46	56%	41.2	13.0	0.43
< 22	36	44%	38.5	18.0	
Alcohol consumption					
None	26	32%	35.4	15.9	< 0.05
1 drink	30	37%	45.6	13.7	
2 drinks	15	18%	41.9	12.9	
More than 2 drinks	11	13%	33.4	17.4	
Terrorist vision					
Yes	56	68%	40	14.9	0.94
No	26	32%	40.2	16.6	
Family support					
Good	53	65%	38.4	17.4	0.35
Average	27	33%	42.6	10.2	
Below average	2	2%	49.5	14.8	
Friends' support					
Good	57	69.5%	38.8	16.6	0.21
Average	21	25.6%	40.4	11.3	
Below average	3	3.7%	57	7.9	
Bad	1	1.2%	51		
Professional support					
Good	17	21%	38.6	20.4	0.93
Average	32	39%	39.6	15.5	
Below average	19	23%	40.6	12.8	
Bad	14	17%	42.1	12.4	
Current treatment					
None	16	20%	31.8	15.0	0.05
Without medication	47	57%	41.5	16.4	
With medication	19	23%	43.4	40.4	

M: mean ; SD standard deviation ; ASD : Acute Stress Disorder ; OH : Alcohol ; PDEQ : Peri-traumatic Dissociative Experiences Questionnaire.

### 4.3.6.3 Table 3 : Risk factors in our sample.

Tableau 3 : Phase 1 PTSD risk factors

RISK FACTORS	RR	Confidence		P
		interval		
ASD score $\geq$ 10	3.10	1.42	6.76	< 0.05
FMI < 38	2.36	1.35	4.13	< 0.05
Low level studies	1.63	1.22	2.20	< 0.05
Lack of family support	1.44	1.04	1.99	< 0.05
Female sex	1.32	0.91	1.93	0.13
Traumatic history	1.283	0.92	1.80	0.19
Friends' support	1.282	0.92	1.79	0.18
PDEQ $\geq$ 22	1.277	0.88	1.85	0.18
Psychiatric history	1.207	0.85	1.71	0.32

RR : Relative Risk; ASD: Acute Stress Disorder;

FMI: Freiburg Mindfulness Inventory;

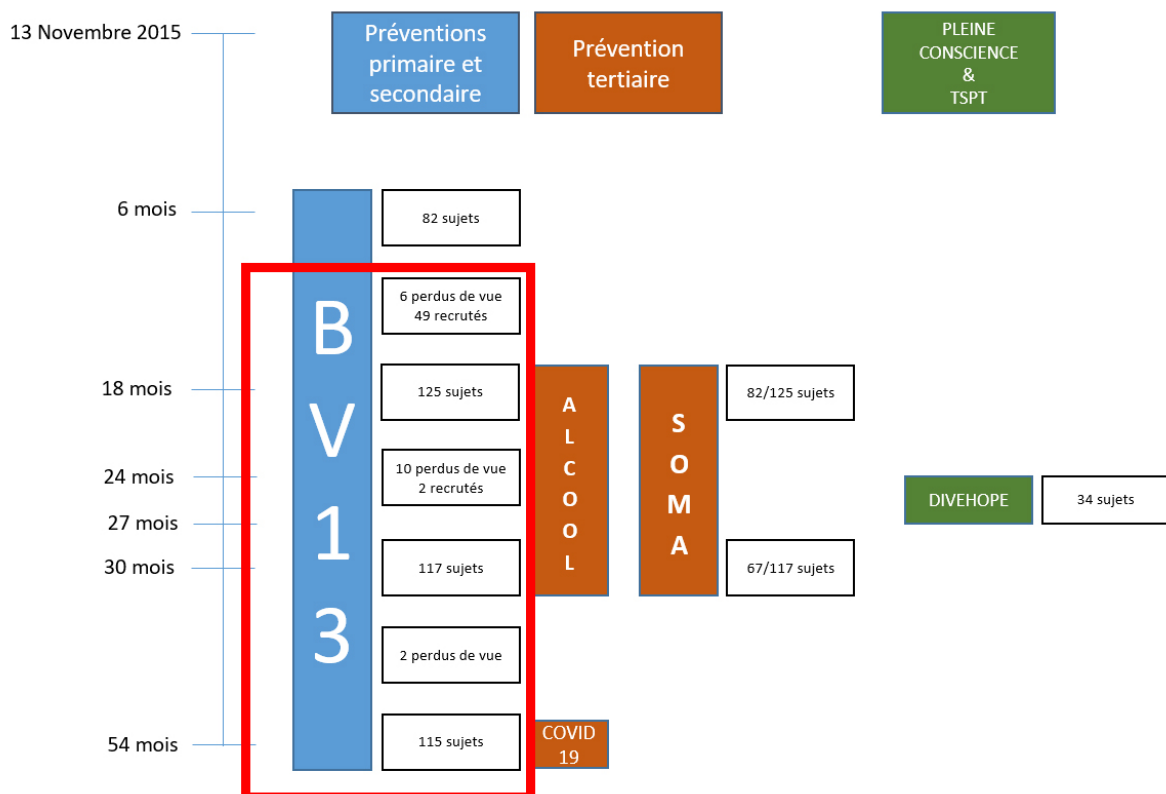
PDEQ: Peritraumatic Dissociative Experiences Questionnaire.



## 5 PREMIERS RÉSULTATS À 54 MOIS

### 5.1 INTRODUCTION

Notre objectif est de caractériser l'évolution du TSPT sur une période de 5 ans après les événements afin d'identifier les éléments à prendre en compte lors de la mise en place d'étude de programmes de préventions primaire, secondaire et tertiaire. Le stress aigu, la dissociation péri-traumatique sont les facteurs de risques non modifiables dans le temps retrouvés à six mois sur notre cohorte (165). La pleine conscience et le soutien familial sont les seuls facteurs de risque évolutifs retrouvés à six mois sur notre cohorte (165). Ces facteurs de risque sont-ils stables entre six mois et 54 mois ? Est-ce que de nouveaux facteurs de risque apparaissent dans la même période ? Comment caractériser le rôle de la pleine conscience plus précisément ? La pleine conscience est-elle une caractéristique structurelle de chaque individu ou une capacité à développer ? Quelles sont les ressources à développer afin de minimiser l'apparition du TSPT et son intensité par la suite ?





## 5.2 MÉTHODE

Une première partie descriptive, essentiellement graphique permet d'appréhender la cohorte sur 54 mois.

Ensuite une analyse univariée reprend les calculs de facteurs de risque pour les quatre phases avec pour modèle ceux réalisés en phase 1. Le seuil de PCL-5 est passé de 38 à 33 selon les recommandations du *National Center for PTSD*.

On recherche enfin toutes les interactions entre les différents facteurs de risque significatifs retrouvés (modèle linéaire).

Nous testons aussi l'évolution temporelle des facteurs de risque d'intérêt avec deux tests. Tout d'abord, nous utilisons un modèle linéaire généralisé exprimant les facteurs de risque d'intérêt en fonction du temps et des individus. Ensuite nous testons la stabilité des groupes sur les variables catégorielles issues des facteurs de risque d'intérêt (tests de Mac Nemar). Ces tests permettent de caractériser le biais de mémorisation éventuel des facteurs de risque pré traumatiques non modifiables et de discuter l'évolution des facteurs de risque modifiables.

## 5.3 RESULTATS PRELIMINAIRES

### 5.3.1 Évolution clinique de la cohorte

Les scores de PCL-5 sont distribués normalement autour du seuil-diagnostic (Figure 7). Ceci est cohérent avec le fait que tous les sujets ont subi rigoureusement le même traumatisme au même moment. Cela conforte l'idée que la population de la cohorte est homogène.

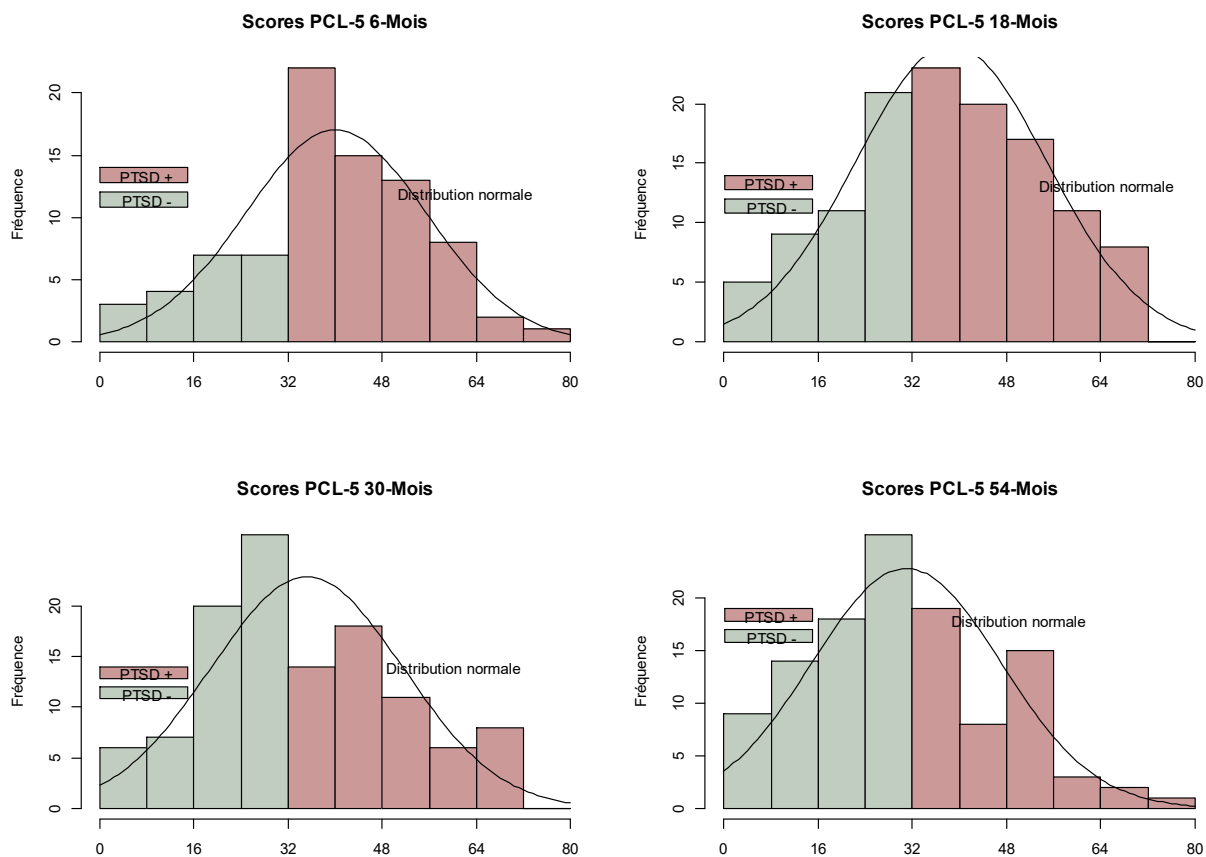
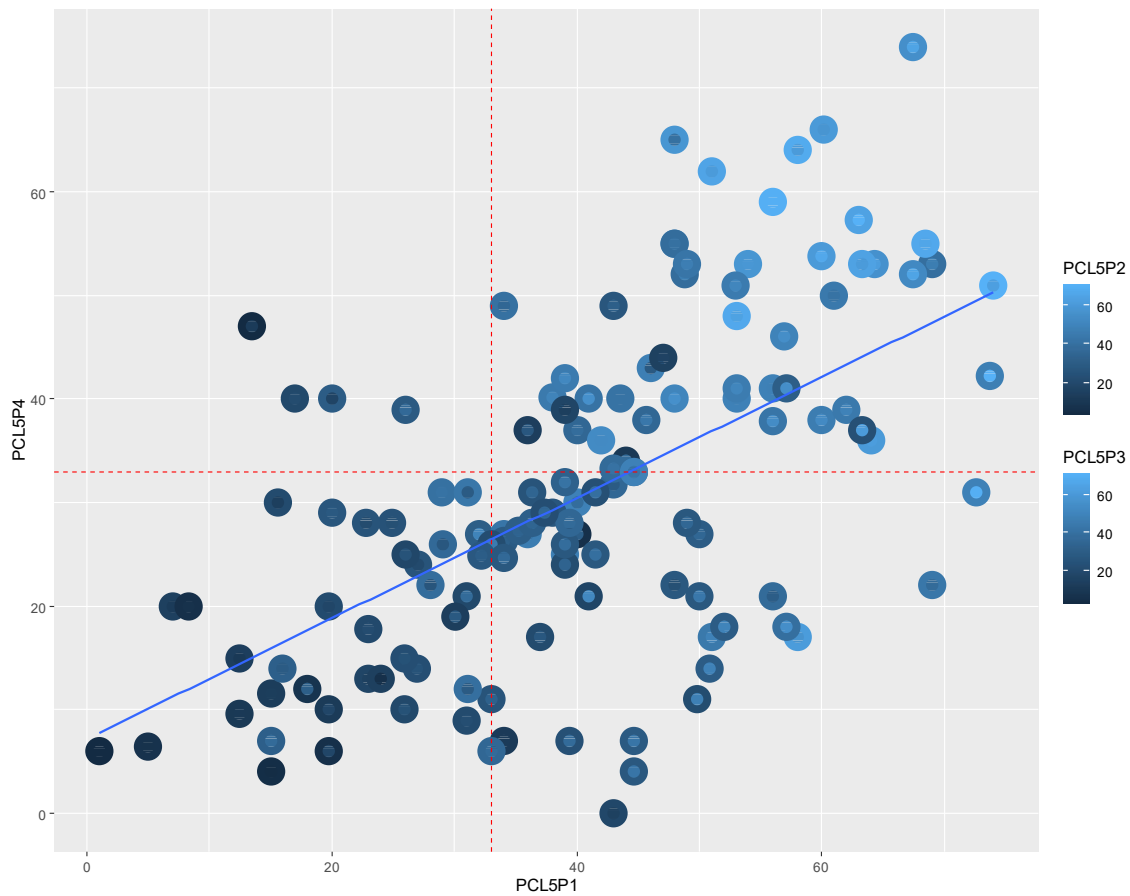


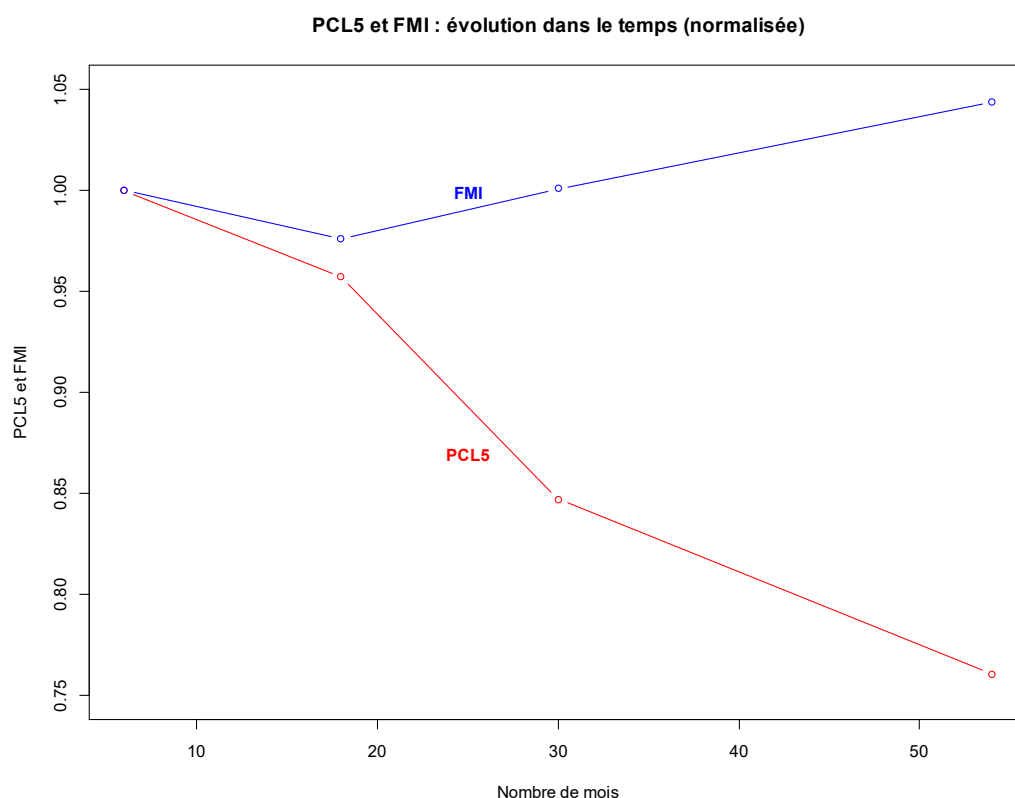
Figure 7 : Distribution des scores PCL-5 aux quatre phases

Le meilleur prédicteur de la PCL-5 à la phase N est la PCL-5 à la phase N-1 (Figure 8). Les coefficients de corrélation entre les PCL-5 sont significatifs ( $p < 0.001$ ) et avec des coefficients de Pearson éloquents (+0.69 entre PCL-5 Phase 1 et PCL-5 Phase 2, +0.78 entre PCL-5 Phase 2 et PCL-5 Phase 3, +0.66 entre PCL-5 Phase 3 et PCL-5 Phase 4).



**Figure 8 : Représentation graphique des scores de PCL-5 aux quatre temps**

La disposition de pleine conscience est relativement stable. Cela est cohérent car les sujets de la cohorte n'ont que très peu suivi de programme de pleine conscience. Après 54 mois ils retrouvent un niveau de DPC basal. La PCL-5 évolue dans le temps et baisse régulièrement de 6 mois à 54 mois (Figure 9).



**Figure 9 : Évolution du score PCL-5 et du score FMI sur 54 mois**

### **5.3.2 Analyse univariée et interactions entre les facteurs de risques**

Au total 133 sujets ont participé à l'étude, 82 à six mois, 125 à 18 mois, 117 à 30 mois et 115 à 54 mois. L'évolution du score de TSPT est homogène et continue : 40,05 à six mois, 38,6 à 18 mois, 35,2 à 30 mois et 31 à 54 mois. 42 % des sujets souffrent encore de TSPT à 54 mois contre 74 % à six mois. Le stress aigu et la pleine conscience sont les deux seuls facteurs de risque retrouvés de manière constante. Nous retrouvons aussi le sexe en phase 1, le support social en phase 2,3 et 4 (>9), le niveau de score d'AUDIT (>7) avant les événements et la dissociation (PDEQ  $\geq$  22) en phase 2 et 3. Le sexe et la dissociation apparaissent comme facteurs de risque à la faveur du changement de 38 à 33 sur la PCL-5. Naturellement, le facteur le plus associé à un TSPT à une période est un TSPT à une période antérieure.

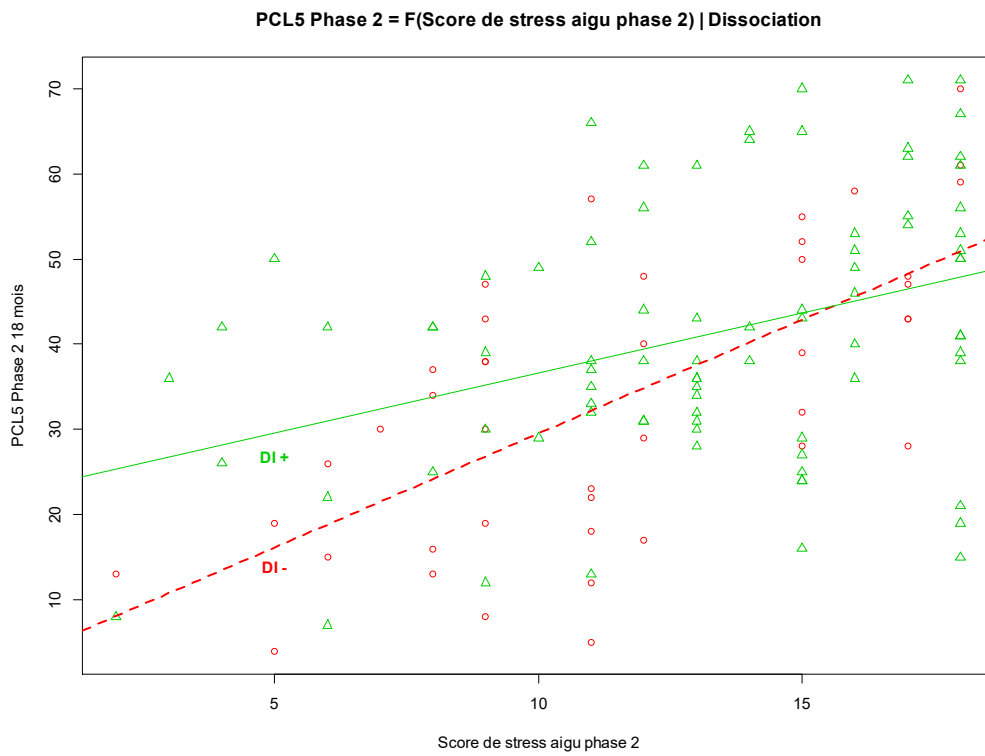
Nous avons cherché les interactions entre les facteurs de risque significatifs deux à deux. Nous n'identifions que trois interactions. Elles concernent toute la dissociation, avec la pleine conscience en phase 1, avec les scores AUDIT et de stress aigu en phase 2 (figures 10, 11, 12). Après ajustement par la dissociation, les associations avec la PCL-5 restent significatives sauf entre le stress aigu et la PCL-5 en phase 2.

## TABLEAU DE FACTEURS DE RISQUE

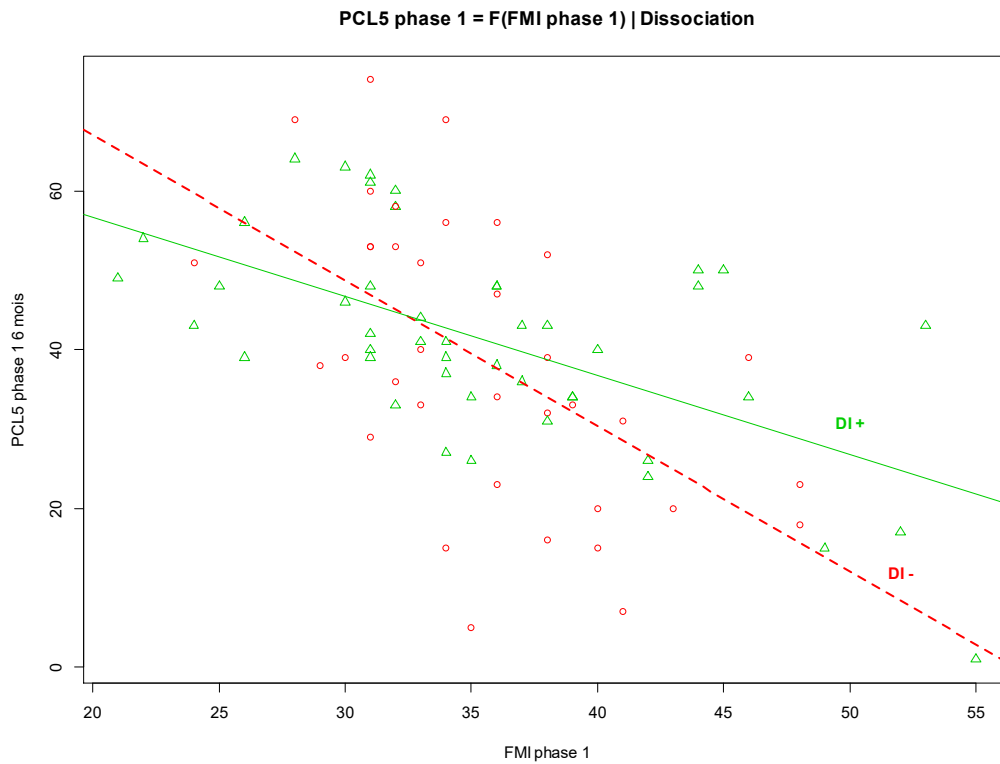
**Tableau 4 :** Facteurs de risque de TSPT de six mois à 54 mois

(t-test sur la moyenne de la PCL-5 et risque relatif de développer un TSPT)

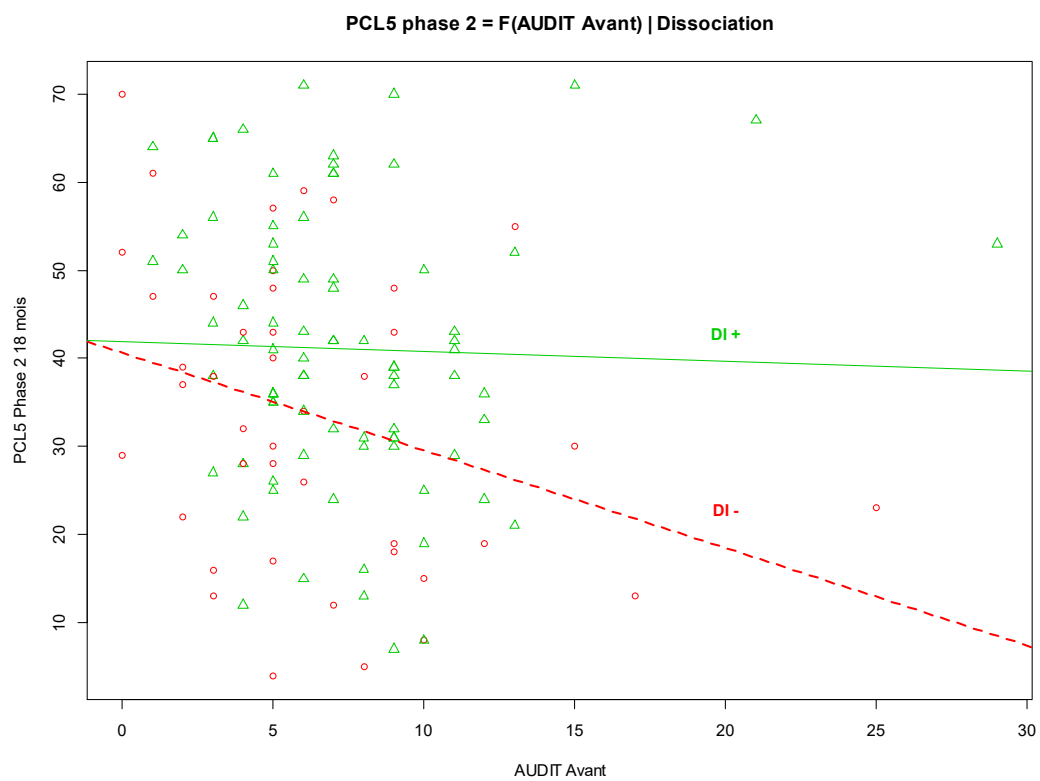
	N	%	PCL-5_6M	PCL-5_18M	PCL-5_30M	PCL-5_54M
<b>TOTAL</b>	133		40,0	38,6	35,2	31,0
<b>FACTEURS PRE TRAUMA</b>						
<b>Femme</b>	75	56 %	<b>43,0</b>	41,7	36,9	32,0
<b>Homme</b>	58	44 %	<b>36,0</b>	34,5	32,8	29,4
p[t test]			<b>0,04</b>	0,01	0,18	0,39
Risque relatif			<b>1,53</b>	1,24	1,38	1,02
Intervalle de confiance à 95%			<b>[1,1;2,1]</b>	[0,9;1,7]	[0,9;2,1]	[0,7;1,6]
p[RR]			<b>0,003</b>	0,12	0,10	0,93
<b>Pas d'antécédent traumatique</b>	90	68 %	38,8	37,5	34,6	30,8
<b>Antécédent traumatique</b>	43	32 %	42,5	40,8	36,3	31,4
p[t test]			0,06	0,28	0,58	0,83
Risque relatif			1,14	1,07	0,99	1,11
Intervalle de confiance à 95%			[0,9;1,5]	[0,8;1,4]	[0,6;1,5]	[0,7;1,8]
p[RR]			0,35	0,66	0,97	0,69
<b>AUDIT avant ≥ 7 (F) 8 (H)</b>	62	47 %	35,7	<b>32,7</b>	<b>29,6</b>	27,6
<b>AUDIT avant &lt; 7 (F) 8(H)</b>	71	53 %	43,7	<b>42,4</b>	<b>38,7</b>	33,1
p[t test]			0,02	<b>0,02</b>	<b>0,11</b>	0,07
Risque relatif			0,80	<b>0,66</b>	<b>0,62</b>	0,73
Intervalle de confiance à 95%			[0,4;1,2]	<b>[0,5;0,9]</b>	<b>[0,4;1]</b>	[0,4;1,2]
p[RR]			0,11	<b>0,01</b>	<b>0,04</b>	0,20
<b>Bon support social</b>	50	38 %	37,0	<b>31,8</b>	<b>28,0</b>	<b>25,9</b>
<b>Support social médiocre</b>	83	62 %	42,3	<b>41,7</b>	<b>38,6</b>	<b>33,5</b>
p[t test]			0,00	<b>0,00</b>	<b>0,02</b>	<b>0,01</b>
Risque relatif			1,14	<b>1,38</b>	<b>1,63</b>	<b>2,04</b>
Intervalle de confiance à 95%			[0,9;1,5]	<b>[1,1;1,8]</b>	<b>[1,1;2,4]</b>	<b>[1,3;3,3]</b>
p[RR]			0,32	<b>0,02</b>	<b>0,01</b>	<b>0,003</b>
<b>FMI ≥ 38</b>	74	56 %	<b>29,8</b>	<b>28,2</b>	<b>23,5</b>	<b>20,0</b>
<b>FMI &lt; 38</b>	59	44%	<b>45,4</b>	<b>43,7</b>	<b>41,7</b>	<b>38,6</b>
p[t test]			<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
Risque relatif			<b>1,91</b>	<b>2,27</b>	<b>4,00</b>	<b>10,40</b>
Intervalle de confiance à 95%			<b>[1,3;2,9]</b>	<b>[1,5;3,5]</b>	<b>[2;8]</b>	<b>[3,4;31]</b>
p[RR]			<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>PERI TRAMA FACTORS</b>						
<b>PDEQ ≥ 22</b>	41	31 %	35,9	<b>34,5</b>	<b>32,0</b>	28,7
<b>PDEQ &lt; 22</b>	92	69%	42,4	<b>40,3</b>	<b>36,4</b>	32,0
p[t test]			0,07	<b>0,07</b>	<b>0,19</b>	0,31
Risque relatif			1,29	<b>1,40</b>	<b>1,72</b>	1,13
Intervalle de confiance à 95%			[1;1,7]	<b>[1;2]</b>	<b>[1,1;2,8]</b>	[0,8;1,7]
p[RR]			0,06	<b>0,03</b>	<b>0,01</b>	0,60
<b>Maximum 1 verre</b>	82	62 %	40,1	39,9	36,5	34,8
<b>2 verres ou plus</b>	51	38 %	39,9	36,5	32,8	29,0
p[t test]			0,95	0,27	0,24	0,07
Risque relatif			0,83	0,94	0,81	0,78
Intervalle de confiance à 95%			[0,6;1,1]	[0,7;1,3]	[0,5;1,2]	[0,5;1,2]
p[RR]			0,21	0,68	0,32	0,28
<b>ASD sévère</b>	31	23 %	<b>26,6</b>	<b>26,4</b>	<b>23,8</b>	<b>22,4</b>
<b>ASD léger</b>	102	77 %	<b>44,4</b>	<b>42,3</b>	<b>38,1</b>	<b>33,4</b>
p[t test]			<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
Risque relatif			<b>2,28</b>	<b>1,60</b>	<b>2,90</b>	<b>2,25</b>
Intervalle de confiance à 95%			<b>[1,3;4]</b>	<b>[1,3;4]</b>	<b>[1,2;7]</b>	<b>[1,1,4;7]</b>
p[RR]			<b>&lt;0,001</b>	<b>0,01</b>	<b>0,01</b>	<b>0,02</b>



**Figure 10 : Interaction entre TSA et dissociation en phase 2**



**Figure 11 : Interaction entre pleine conscience et dissociation en phase 1**



**Figure 12 : Interaction entre le score AUDIT avant et la dissociation en phase 2**

### **5.3.1 Évolution temporelle des facteurs de risques**

Nous avons utilisé le modèle linéaire généralisé pour écarter un « impact du temps » sur nos facteurs de risque (variables d'intérêt modélisées fonction du temps et des individus). Aucun impact significatif du temps n'a été retrouvé pour la pleine conscience (FMI), les scores d'audit antérieurs aux événements et les scores de dissociation. On retrouve un effet significatif ( $p < 0.01$ ) du temps mais de faible intensité (0.04/mois) sur le stress aigu. Pour autant la corrélation entre le score de stress aigu moyen et le temps a une taille d'effet faible ( $r = 0.07$ ) et n'est pas significative ( $p = 0.35$ ). Au total, l'impact du temps sur la mémorisation du stress aigu est fortement dépendant du sujet.

Les tests de Mac Nemar n'ont pas trouvé de différence entre les groupes de pleine conscience sur les quatre phases. Le même résultat est retrouvé pour la dissociation, le stress aigu, le support social et les scores d'AUDIT d'avant les événements. En revanche, les tests de Mac Nemar montrent des différences significatives entre les phases 1 et 2 et entre les phases 3 et 4 pour le TSPT.

## **5.4 STRUCTURE DE LA PUBLICATION PRINCIPALE**

La question initiale du projet portait sur la pleine conscience. Elle est constamment protectrice dans notre cohorte. Elle est stable dans le temps et les individus n'évoluent pas de manière significative entre les groupes (contrairement à ce qui se passe pour le score de PCL-5).

Le terme de risque relatif fait implicitement appel à une causalité qu'il est difficile de démontrer. Pour autant, la stabilité dans le temps des facteurs de risque autorise à confirmer le lien entre les variables et le TSPT. Elle permet aussi de relativiser les biais de mémorisation qui a minima seraient constants dans le temps. Par souci de clarté, de rigueur et de concision, nous reprenons nos données afin de repérer des associations et construisons un modèle multivarié sur la base d'une régression logistique.

Au moment de la soutenance de la thèse l'article été soumis et est « under review ».

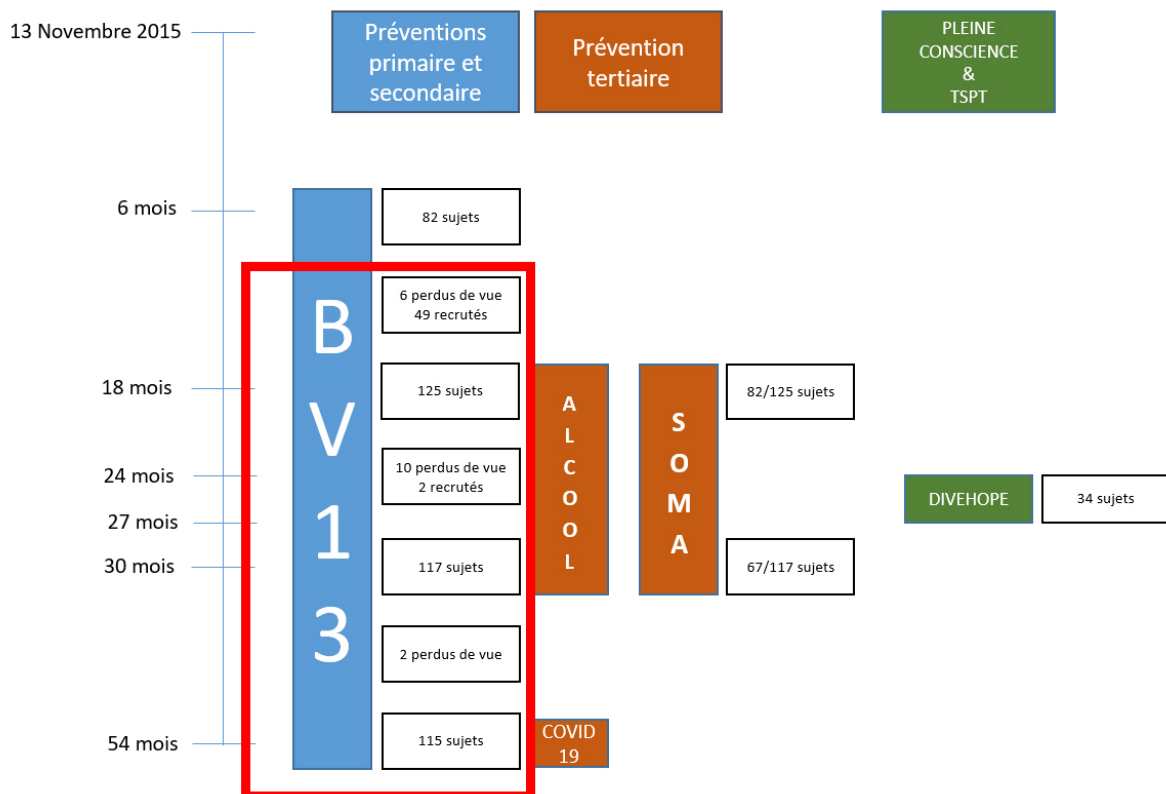




## 6 ARTICLE PRINCEPS (ARTICLE SOUMIS)

### 6.1 INTRODUCTION

La deuxième étape du projet consiste à confirmer les facteurs de risque classiques du TSPT trouvés à six mois en intégrant la mesure de la Disposition de Pleine Conscience dans un modèle de régression logistique.



**The protective effect of trait mindfulness on Post-Traumatic Stress Disorder: a 4.5-year prospective cohort study.**

**Auteurs :**

**Lionel Gibert**

**Wissam El Hage**

**Charles Verdonk**

**Bernard Levy**

**Bruno Falissard**

**Marion Trousselard**

# The protective effect of trait mindfulness on Post-Traumatic Stress Disorder: a 4.5-year prospective cohort study.

## 6.2 KEY POINTS

### Significant Outcomes

- We found a strong negative association between trait mindfulness and post-traumatic stress disorder at each phase of the study (6, 18, 30 and 54 months).
- PTSD prevalence remains very high for direct victims of terrorism even after 54 months.

### Limitations:

- Our cohort is relatively small (133 subjects) even if it represents about 8% of survivors to the attacks.

### Clinical Recommendations:

- Mindfulness prevention programs for Post Traumatic Stress Disorder should be implemented as soon as possible after the trauma.



## The protective effect of trait mindfulness on Post-Traumatic Stress Disorder: a 4.5-year prospective cohort study.

### 6.3 ABSTRACT

**Objective:** Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a chronic, disabling long-term condition. Preventing PTSD is a public health issue. Our main objective is to demonstrate the constant negative association between trait mindfulness and PTSD over a period of four and a half years.

**Methods:** We designed a prospective cohort study of subjects present in the Bataclan concert hall during the night of the November 2015 terrorist attack in Paris, France. Data were recorded 6, 18, 30, and 54 months after the attack, and were collected using self-assessment questionnaires administered via the internet. 133 Subjects were recruited through the association 'Life for Paris', which was setup for victims of the attack. The primary endpoint was evaluated using the PTSD Check List Scale (PCL-5). Trait mindfulness was measured by the 14-item Freiburg Mindfulness Inventory (FMI). Data were analyzed using a multivariate logistic regression.

**Results:** FMI scores were consistently, significantly and negatively associated with PCL-5 scores, based on adjusted odds ratios. Women were slightly over-represented, and two-thirds of the cohort were under 35 years old. Most participants were highly-educated, and graduates were over-represented. PTSD prevalence 6 months after the event was 74%; it remained at 42% after 54 months.

**Conclusion:** Among our cohort, mindfulness is the most beneficial measure to protect against PTSD. Mindfulness programs, first described in the early 1990s by Jon Kabat-Zinn, are designed to improve global resilience, and treat anxiety and mood disorders. Our results are a strong argument in favor of including mindfulness in PTSD prevention programs.

## **ARTICLE 2**

**The protective effect of trait mindfulness on Post-Traumatic Stress Disorder: a 4.5-year prospective cohort study.**

**Auteurs :**

**Lionel Gibert**

**Wissam El Hage**

**Charles Verdonk**

**Bernard Levy**

**Bruno Falissard**

**Marion Trousselard**

# The protective effect of trait mindfulness on Post-Traumatic Stress Disorder: a 4.5-year prospective cohort study.

## 6.4 ARTICLE

### 6.4.1 INTRODUCTION

Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a frequent chronic and disabling long-term condition (1) (26). 6 months after the events, PTSD prevalence among victims of terrorist attacks can be higher than 60% (2) (200). PTSD is associated with substance abuse (3) (4) (201) (202), mood and anxiety disorders (5) (166), suicide (6) (203), and somatic problems (7) (204). The therapeutic options are not numerous and the outcome often uncertain (8) (205). It is a public health issue that we need to prevent (9) (206). Several approaches of psychological intervention for primary prevention after a trauma have been tried, but none to very few were based on mindfulness interventions to our knowledge (10) (207). No pharmacological intervention have been proven efficient to prevent PTSD at early stages after a trauma (11) (12) (208) (173). Symptomatology of PTSD is fluctuating (13) (209). Secondary prevention is most often limited to monitoring symptoms

On November 13th, 2015, terrorists broke into the Bataclan concert hall with automatic weapons. Among the 1,500 spectators, 130 were killed and 450 injured. After 6 months we found a strong negative association between PTSD and mindfulness disposition (2) (200). Long term trajectories analysis should help to consolidate those preliminary results and to better understand the impact of mindfulness disposition on PTSD evolution. This is all the more important as (10) (207). mindfulness disposition can be modified with long term regular training (14) (84). Meditation practice increases attentional and emotional control and pushes toward a better acceptance of the situation (15) (210).

The main objective of the study is to demonstrate the constant negative association between mindfulness disposition and PTSD during four and a half years. Secondary objective is the exhaustive description of four and an half years PTSD trajectories after a specific terrorist attack.



## **6.4.2 METHOD**

### **6.4.2.1 Participants**

The subjects were recruited through the association "Life for Paris" which specifically brings together victims of this attack. The main criterion for inclusion was the presence in the Bataclan concert hall the night of the attacks. About 8% of survivors participated in the study. Victims were enrolled between April 12, 2016, and August 5, 2018 (figure 1).

### **6.4.2.2 Procedure**

The study was conducted in accordance with all applicable regulatory requirements, and approved by the ethics committee (ClinicalTrials.gov NCT02853513). All volunteers provided written, informed consent before participation. Our project received the moral and financial support of the National Center for Scientific Research (CNRS "Attentats-Recherche").

### **6.4.2.3 Measures**

All data were recorded on average 6 months, 18 months, 30 months, and 54 months after the attacks in four separate sessions through self-assessment internet-based questionnaires.

The primary endpoint of the study was evaluated using the PTSD Check List Scale (PCL-5) (16) (211) which is in line with the DSM-5 (17) (212) definition of PTSD with a threshold at 33. Mindfulness disposition were measured by the 14-item Freiburg Mindfulness Inventory (FMI) (18) (19) (90) (213). The socio-demographic characteristics were collected. Three items focused on medical history (past psychological treatment, traumas), and current treatments. Simple (yes/no) closed questions were asked for those items. Only in phase 4, subjects were invited in an open facultative question to describe their health path. Five items examined the state of the subject during the terrorist attack: alcohol consumption (number of drinks), duration of exposure to danger, automatic firearm injury, seeing the terrorists, and the loss of a loved one. Acute Stress Disorder (ASD) was assessed by 6 items resuming DSM-5 criteria (17) (212): negative mood, intrusion, avoidance, dissociative flashbacks, insomnia, and arousal symptoms. Peritraumatic dissociation was measured by the 10-item Peritraumatic Dissociative Experiences Questionnaire, Self-Report Version (PDEQ-SER). Alcohol habits were measured with the AUDIT test (Alcohol Use Disorders Identification Test) before the events and at the time of the questionnaires. AUDIT scores was not included in phase 1 questionnaires. Peri-traumatic ASD and PDEQ were not collected in phase 4 as no new recruitment were done.

#### 6.4.2.4 Data Analysis

All statistical analyses were performed with R software (v 3.6.3). The description of the population is completed with a flow chart associated with a representation of the trajectories of PTSD (figure 1). Univariate analysis is done with the PCL-5 ANOVA for categorical variables and Pearson's PCL-5 correlation coefficient for quantitative variables. Only variables that had p values of less than 0.10 in the univariate models were used in building a multivariate logistic regression. PTSD status according to PCL-5 is the categorical dependent variable of our model. FMI is the explanatory variable adjusted with all variables of interest found in the univariate analysis. We also calculated unadjusted odd ratios for FMI score our variable of interest. The significance limit for our model was fixed at p-value  $\leq 0.05$ . We applied the same analysis for the four phases of the study. No participant was excluded from analyses.

#### 6.4.3 RESULTS

**Population.** 133 subjects participated in the study. 18 were lost at the last phase 54 months after the attacks (figure 1). Women were slightly over-represented and two third of the population is below 35 years old. There is no predominance in family status. Most of the subjects are highly educated and the executives over-represented (table1).

**PTSD.** In our cohort, the prevalence of PTSD is at 74% after 6 months after the event. Even though average PCL-5 scores regularly reduce by 2.25 points per year, it is just below pathological level. Nevertheless, after 4.5 years, 42% of subjects still suffer from PTSD. 32% of subjects suffered from PTSD at each single phase of the study. 20% of subjects were exempt from PTSD all along (figure 1). Access to treatment was excellent (20) (214). Among subjects with PTSD after 6 months 95.1% received treatment, the proportion is 98.3% 54 months after.

**Situation during the attack.** More than half of the subjects stayed during the whole attack. Two-third saw the terrorist and 15% of them got wounded by their weapons (table1). Most of the subjects suffered from Acute Stress Disorder with various intensity. Peri-traumatic dissociations average score is above usual threshold of 22 for clinical relevant dissociation (21) (215).

When asked to describe their **health path** at 54 months, 102 out 117 answered. Only 3 health paths included mindfulness related treatment.

**Univariate analysis (table 1 et 2).** Among categorical variables, none of the variables were of

interest in all four phases. Treatment was of interest in the first 3 phases and gender in the first 2.

**Multivariate analysis (table3).**FMI scores were the only permanent significant adjusted odd ratios. It shows the strong negative association of PCL-5 and FMI scores. All hypotheses of the logistic regression model were respected. No collinearity was found.

#### 6.4.4 DISCUSSION

Prevalence of PTSD in our cohort is very high across the four phases. Our main results show a strong negative association of PCL-5 and FMI scores in all phases from 6 months to 4.5 years (54 months). Assuming those scores represent well PCL-5 symptoms and mindfulness disposition, we can affirm that PTSD and Mindfulness are strongly associated.

As for the secondary objective, our cohort study confirms the variability of PTSD status along time (figure 1) like it has been demonstrated for military veterans (13) (209). Primary and secondary preventions are therefore of paramount importance.

Among variables associated significantly with PTSD in our multivariate model, we distinguish two groups. The first one contains those that cannot be changed: Gender, prior to trauma AUDIT, ASD symptoms and PDEQ scores. The second one contains those that are modifiable: FMI and social support. The first group of factors helps physicians in the very early stage after the trauma to pay more attention to patients most at risk. It is all the more crucial that the influx of victims can be massive. But after 6 months the best indicator of PTSD is the PCL-5 itself and the first group risk factors loses from its clinical pertinence for prevention. The second group of variables provides stronger tools for primary and secondary prevention.

**Gender** (female) is associated with PTSD in our cohort as classically found in the literature (22) (216) but only in phase 1. Gender divergence found in stress-induced alterations in cognition, arousal, and fear response (23) (217) could explain this result. It might also be the case that women are more at risk for ASD that could last for more than 1 month in reality.

**Before the event AUDIT and PCL-5 scores** are associated in phases 3 and 4 of our study. For obvious reasons, this result cannot be used for prevention programs. The first hypothesis to understand this result would be that alcohol consumption during the evening of the event could have altered memory mechanisms and be protective (24) (218). This effect was not significant in our cohort. The second hypothesis would be that alcohol is efficient in diminishing PTSD symptoms. High audit scores are not protective in the long term as chronic alcohol

consumption can lead to more anxiety (25) (219). Links between PTSD and alcohol use disorder are complex (4) (202) and need further investigations.

**Acute stress disorder** is associated with the development of PTSD only 6 months after the attack. The lack of continuity between ASD and PTSD confirms the reality of 2 different disorder. DSM-5 classification puts the tipping point between ASD and PTSD at 1 month. Our results plead for a point between 6 and 18 months.

**Dissociation.** The positive association between PCL-5 and PDEQ seems to be stronger than the one with ASD. We found this positive association in our cohort in phase 3 and a tendency in phase 2 as commonly described in the literature (26) (220).

We found 2 **modifiable variables associated with PCL-5**: Social support and mindfulness confirming our initial results 6 months after the attacks.

As expected (27) (221), perceived **social support** is negatively associated with PCL-5 in our cohort but only 54 months after the event. Social support has little impact at the onset of PTSD in our cohort where early caring has shown some efficiency in other studies (10) (207). For some, less perceived social support predicted only depression and not PTSD (28) (222). The negative association between social support and PTSD remains unclear. On one side social functioning increases resilience in front of trauma and on the other side PTSD is leading to social dysfunction (29) (223). Further investigation is needed to understand links between perceived social support, real social support, social cognition, and even attachment personality (30) (154). Prevention programs can still target to improve the social support perception with patients suffering from PTSD.

**Mindfulness.**The main result of our data in our cohort, is the strong and stable negative association between mindfulness disposition and PTSD, respectively characterized by FMI and PCL-5 scores (tables 3). It is reasonable to assume that PCL-5 and FMI scores are a good enough representation of respectively PTSD diagnosis and mindfulness disposition. The gold standard for diagnosing PTSD is the Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS-5) but PCL-5 is widely accepted as a very acceptable proxy (31) (224). There is no gold standard for mindfulness disposition as the definition of the concept itself is still discussed. The FMI 14 items scale is highly correlated ( $r=0.95$ ) with the 30 items version which is considered as very robust (18) (90). We choose this instrument as it has been designed to measure core mindfulness disposition in subjects with or without meditation.

“Paying attention in a particular way: on purpose, in the present moment, and nonjudgmentally” (32) (225) is widely accepted as a definition of mindfulness (33) (226). Physical sensations are to be observed and accepted as they come. Attentional anchors like respiration help to focus back to the base. This training has shown to reduce arousal, to improve emotion control, and acceptance of unwanted experiences. This addresses core PTSD symptoms (anxiety, arousal, avoidance) (34) (22) (180) (22). Mindfulness programs have shown efficiency on PTSD symptoms (35) (34) (36) (227) (180) (228) and more generally on anxiety disorders (37) (229). Inter-individual differences exist in the propensity to be mindful (38) (230) but mindfulness disposition can be modified by regular training (39) (40) (231) (88). Mindfulness practice impacts the connectivity within various parts of the brain involved in the pathological process of PTSD. The hippocampus for memory processes and anterior cingulate cortex, mid cingulate cortex and orbitofrontal cortex for self and emotion regulation are impacted by mindfulness training (15) (210). Mindfulness programs have been used and useful for prevention of a variety of psychiatric conditions : addiction problems (41) (232) , anxiety disorders and stress reduction (42) (96) , and also to avoid depression relapse (43) (68). Mechanisms of Mindfulness can be studied by separating the two main pillars of the practice: the attention to the present and its acceptance. Attention training itself has shown impact on PTSD symptoms of in Israeli and U.S. Combat Veterans (44) (233). Acceptance skills alone are associated with lower depressive, anxiety, and stress symptoms (45) (234). In our view acceptance cannot be trained independently from attention monitoring. Symmetrically attention alone without acceptance is not mindfulness. The Monitor and Acceptance Theory (MAT) paradigm integrates the two notions to describe mindfulness training (46) (235). In this paradigm monitoring and acceptance interacts together to produce health benefits. Being present only, without acceptance, would not produce the same effects as negative experience could even worsen symptoms (47) (236). MBSR (Mindfulness Based Stress Reduction) is an established program that integrates both monitoring and acceptance. It has a positive impact on anxiety and mood disorder independently of diagnosis (48) (237) and could be therefore a good tool for primary and secondary prevention.

A limit of our study is that we did not investigate the nature of **treatment** received by the subjects in our cohort. Receiving treatment or not was not significantly associated with PCL-5 scores. A large majority of subjects benefitted from professional care. In the open facultative question about health path, words related to mindfulness appeared twice which is coherent with stable FMI scores in our cohort. We concluded that this limit was not affecting our main

result.

Another limit which is inherent to cohort study is that our population is slightly different from one phase to another. As we actively recruited after our preliminary results, it is all the more true for phase 1 population that is smaller. Phase 2, 3 and 4 populations are quite similar.

A final limit of our study is the **memory bias** in the investigation of ante-traumatic or peri-traumatic characteristics of our cohort (ASD, PDEQ and AUDIT scores). It is structural for this type of cohort as the confrontation to a trauma cannot be scheduled. To our knowledge, no research has been dedicated to the memory bias specifically in a long follow-up of traumatized subjects. Table 2 shows the different averages for each scores. It is difficult to compare phase 1 averages with the other as the cohort was smaller. ASD PDEQ and AUDIT scores were apparently stable in time in phase 2, 3 and 4. At least, if any, memory bias seems to be constant even though traumatic souvenirs are classically inconsistent with time (49) (238). This bias does not affect our main result.

Mindfulness is the most clinically profitable associated variable with PTSD in our cohort. Mindfulness programs, first described in the early 1990s by Jon Kabat-Zinn, has been implemented to improve global resilience and to treat all anxiety and mood disorders. Our study brings strong arguments in favor of including Mindfulness in PTSD prevention programs.

#### 6.4.5 REFERENCES

1. Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, Vermetten E, Lanius RA, Nievergelt CM, et al. Post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Dec;1(1):15057.
2. Gibert L, Verdonk C, Tarquinio C, Falissard B, Hage WE, Trousselard M. 2015 Paris terrorist attacks: care guidance for the massive influx of psychologically traumatized civilian casualties. Helping victims to develop their capacity to create a safe and protective environment by leveraging social resources like family, and inner resources like mindfulness should optimize global resilience. *European Journal of Trauma et Dissociation* [Internet]. 2018 Sep [cited 2019 Apr 29]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468749918300371>

3. Debell F, Fear NT, Head M, Batt-Rawden S, Greenberg N, Wessely S, et al. A systematic review of the comorbidity between PTSD and alcohol misuse. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2014 Sep;49(9):1401–25.
4. Berenz EC, Roberson-Nay R, Latendresse SJ, Mezuk B, Gardner CO, Amstadter AB, et al. Posttraumatic stress disorder and alcohol dependence: Epidemiology and order of onset. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*. 2017 Jul;9(4):485–92.
5. Knowles KA, Sripada RK, Defever M, Rauch SAM. Comorbid mood and anxiety disorders and severity of posttraumatic stress disorder symptoms in treatment-seeking veterans. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*. 2019 May;11(4):451–8.
6. Shen Y-C, Cunha JM, Williams TV. Time-varying associations of suicide with deployments, mental health conditions, and stressful life events among current and former US military personnel: a retrospective multivariate analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2016 Nov;3(11):1039–48.
7. Nichter B, Norman S, Haller M, Pietrzak RH. Physical health burden of PTSD, depression, and their comorbidity in the U.S. veteran population: Morbidity, functioning, and disability. *Journal of Psychosomatic Research*. 2019 Sep;124:109744.
8. Forbes D, Creamer M, Phelps A, Bryant R, McFarlane A, Devilley GJ, et al. Australian Guidelines for the Treatment of Adults with Acute Stress Disorder and Post-Traumatic Stress Disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007 Aug;41(8):637–48.
9. Qi W, Gevonden M, Shalev A. Prevention of Post-Traumatic Stress Disorder After Trauma: Current Evidence and Future Directions. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Feb;18(2):20.
10. Roberts NP, Kitchiner NJ, Kenardy J, Lewis CE, Bisson JI. Early psychological intervention

following recent trauma: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Psychotraumatology*. 2019 Dec 31;10(1):1695486.

11. Amos T, Stein DJ, Ipser JC. Pharmacological interventions for preventing post-traumatic stress disorder (PTSD). In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley et Sons, Ltd; 2014 [cited 2016 Apr 2]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006239.pub2>

12. Shalev A, Liberzon I, Marmar C. Post-Traumatic Stress Disorder. Longo DL, editor. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jun 22;376(25):2459–69.

13. Solomon Z. Trajectories of PTSD: A 20-Year Longitudinal Study. *American Journal of Psychiatry*. 2006 Apr 1;163(4):659.

14. Lang AJ, Strauss JL, Bomyea J, Bormann JE, Hickman SD, Good RC, et al. The Theoretical and Empirical Basis for Meditation as an Intervention for PTSD. *Behav Modif*. 2012 Nov;36(6):759–86.

15. Tang Y-Y, Hölzel BK, Posner MI. The neuroscience of mindfulness meditation. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Apr;16(4):213–25.

16. 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). Mazza M, editor. *PLoS ONE*. 2016 Oct 10;11(10):e0161645.

17. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorder* (5th ed.). Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.

18. Walach H, Buchheld N, Buttenmüller V, Kleinknecht N, Schmidt S. Measuring mindfulness—the Freiburg Mindfulness Inventory (FMI). *Personality and Individual Differences*. 2006 Jun;40(8):1543–55.



19. Trousselard M, Steiler D, Raphel C, Cian C, Duymedjian R, Claverie D, et al. Validation of a French version of the Freiburg Mindfulness Inventory-short version: relationships between mindfulness and stress in an adult population. *BioPsychoSocial medicine*. 2010;4(1):1.
20. Hirsch M, Carli P, Nizard R, Riou B, Baroudjian B, Baubet T, et al. The medical response to multisite terrorist attacks in Paris. *The Lancet*. 2015 Dec;386(10012):2535–8.
21. Birmes P, Brunet A, Benoit M, Defer S, Hatton L, Sztulman H, et al. Validation of the Peritraumatic Dissociative Experiences Questionnaire self-report version in two samples of French-speaking individuals exposed to trauma. *Eur psychiatr*. 2005 Mar;20(2):145–51.
22. Xue C, Ge Y, Tang B, Liu Y, Kang P, Wang M, et al. A Meta-Analysis of Risk Factors for Combat-Related PTSD among Military Personnel and Veterans. Schmahl C, editor. *PLOS ONE*. 2015 Mar 20;10(3):e0120270.
23. Bangasser DA, Wicks B. Sex-specific mechanisms for responding to stress: Sex-Specific Stress Response Mechanisms. *Journal of Neuroscience Research*. 2017 Jan 2;95(1–2):75–82.
24. Maes M, Delmeire L, Mylle J, Altamura C. Risk and preventive factors of post-traumatic stress disorder (PTSD): alcohol consumption and intoxication prior to a traumatic event diminishes the relative risk to develop PTSD in response to that trauma. *Journal of Affective Disorders*. 2001;63(1):113–121.
25. Becker HC. Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. *Neuropharmacology*. 2017 Aug;122:115–26.
26. Birmes P, Brunet A, Carreras D, Ducassé J-L, Charlet J-P, Lauque D, et al. The predictive power of peritraumatic dissociation and acute stress symptoms for posttraumatic stress

symptoms: a three-month prospective study. *American Journal of Psychiatry*. 2003;160(7):1337–1339.

27. Bryant RA. Social attachments and traumatic stress. *European Journal of Psychotraumatology* [Internet]. 2016 Mar 18 [cited 2016 Oct 2];7. Available from: <http://www.eurojnlpsychotraumatol.net/index.php/ejpt/article/view/29065>

28. Adams SW, Bowler RM, Russell K, Brackbill RM, Li J, Cone JE. PTSD and comorbid depression: Social support and self-efficacy in World Trade Center tower survivors 14–15 years after 9/11. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*. 2019 Feb;11(2):156–64.

29. Kaniasty K, Norris FH. Longitudinal linkages between perceived social support and posttraumatic stress symptoms: Sequential roles of social causation and social selection. *Journal of Traumatic Stress*. 2008 Jun;21(3):274–81.

30. Stevens JS, Jovanovic T. Role of social cognition in post-traumatic stress disorder: A review and meta-analysis. *Genes, Brain and Behavior*. 2019 Jan;18(1):e12518.

31. Blevins CA, Weathers FW, Davis MT, Witte TK, Domino JL. The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation: Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5. *JOURNAL OF TRAUMATIC STRESS*. 2015 Dec;28(6):489–98.

32. Kabat-Zinn J. *Full Catastrophe Living*. 1994.

33. Keng S-L, Smoski MJ, Robins CJ. Effects of mindfulness on psychological health: A review of empirical studies. *Clinical Psychology Review*. 2011 Aug;31(6):1041–56.

34. Lang AJ. Mindfulness in PTSD treatment. *Current Opinion in Psychology*. 2017 Apr;14:40–3.

35. Polusny MA, Erbes CR, Thuras P, Moran A, Lamberty GJ, Collins RC, et al. Mindfulness-Based Stress Reduction for Posttraumatic Stress Disorder Among Veterans: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Aug 4;314(5):456.
36. Possemato K, Bergen-Cico D, Treatman S, Allen C, Wade M, Pigeon W. A Randomized Clinical Trial of Primary Care Brief Mindfulness Training for Veterans With PTSD: Brief Mindfulness Program for Veterans With PTSD. *Journal of Clinical Psychology*. 2016 Mar;72(3):179–93.
37. Khoury B, Lecomte T, Fortin G, Masse M, Therien P, Bouchard V, et al. Mindfulness-based therapy: A comprehensive meta-analysis. *Clinical Psychology Review*. 2013 Aug;33(6):763–71.
38. Chiesa A. The Difficulty of Defining Mindfulness: Current Thought and Critical Issues. *Mindfulness*. 2013 Sep;4(3):255–68.
39. Kiken LG, Garland EL, Bluth K, Palsson OS, Gaylord SA. From a state to a trait: Trajectories of state mindfulness in meditation during intervention predict changes in trait mindfulness. *Personality and Individual Differences*. 2015 Jul;81:41–6.
40. Brown KW, Ryan RM. The benefits of being present: Mindfulness and its role in psychological well-being. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2003;84(4):822–48.
41. Shonin E, Van Gordon W. The Mechanisms of Mindfulness in the Treatment of Mental Illness and Addiction. *International Journal of Mental Health and Addiction*. 2016 Oct;14(5):844–9.
42. Janssen M, Heerkens Y, Kuijer W, van der Heijden B, Engels J. Effects of Mindfulness-Based Stress Reduction on employees' mental health: A systematic review. Ebmeier K, editor.

43. Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, Whalley B, Crane C, Bondolfi G, et al. Efficacy of Mindfulness-Based Cognitive Therapy in Prevention of Depressive Relapse: An Individual Patient Data Meta-analysis From Randomized Trials. *JAMA Psychiatry*. 2016 Jun 1;73(6):565.
44. Badura-Brack AS, Naim R, Ryan TJ, Levy O, Abend R, Khanna MM, et al. Effect of Attention Training on Attention Bias Variability and PTSD Symptoms: Randomized Controlled Trials in Israeli and U.S. Combat Veterans. *AJP*. 2015 Dec;172(12):1233–41.
45. Boden MT, Bernstein A, Walser RD, Bui L, Alvarez J, Bonn-Miller MO. Changes in facets of mindfulness and posttraumatic stress disorder treatment outcome. *Psychiatry Research*. 2012 Dec;200(2–3):609–13.
46. Lindsay EK, Creswell JD. Mechanisms of mindfulness training: Monitor and Acceptance Theory (MAT). *Clinical Psychology Review*. 2017 Feb;51:48–59.
47. Lindsay EK, Creswell JD. Mindfulness, acceptance, and emotion regulation: perspectives from Monitor and Acceptance Theory (MAT). *Current Opinion in Psychology*. 2019 Aug;28:120–5.
48. Khoury B, Sharma M, Rush SE, Fournier C. Mindfulness-based stress reduction for healthy individuals: A meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*. 2015 Jun;78(6):519–28.
49. Hepp U, Gamma A, Milos G, Eich D, Ajdacic-Gross V, Ro W, et al. Inconsistency in reporting potentially traumatic events. :6.

## 6.4.6 FIGURES AND TABLES

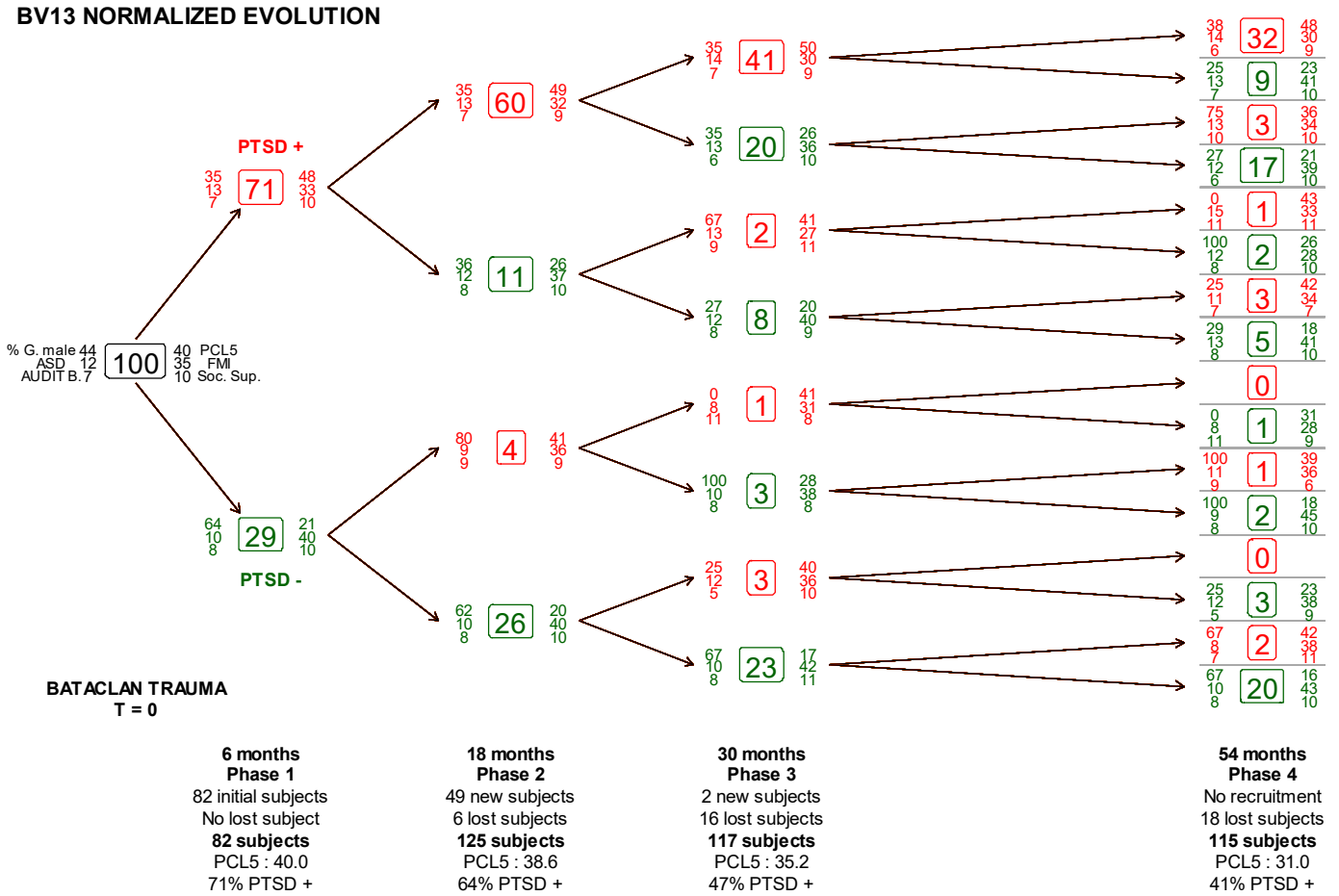


Figure 13 (figure 1 in article) : Post Traumatic Stress Disorder trajectories (PTSD) and flow chart

(PCL-5) PTSD Checklist for DSM-5, FMI: Freiburg Mindfulness Inventory, AUDIT: Alcohol Use Disorders Identification Test, ASD Acute Stress Disorder, Soc. Sup.: social support, PTSD+ represent subject with PCL-5 at 33 or over)

Tableau 5 (Table 1 in article) : Categorical explanatory variables, description and univariate analysis (anovas)

	6 months		18 months			30 months			54 months										
	N	%	PCL-5	SD	p	N	%	PCL-5	SD	p	N	%	PCL-5	SD					
	82		40,1	15,4		125		38,6	16,3		117		35,2	16,3	115		31,0	16,1	
<b>DEMOGRAPHY</b>																			
<b>Female</b>	47	57%	43,0	14,0	0,05	71	57%	41,7	14,8	0,01	67	57%	36,9	16,5	0,18	69	60%	32,0	15,8
<b>Male</b>	35	43%	36,0	16,4		54	43%	34,5	17,3		50	43%	32,8	16,0		46	40%	29,4	16,7
<b>18-35 years old</b>	50	61%	41,7	14,7	0,23	69	55%	40,1	15,6	0,25	51	44%	36,0	15,0	0,62	54	47%	30,2	14,8
<b>over 35 years old</b>	32	39%	37,4	16,2		56	45%	36,7	17,1		66	56%	34,5	17,4		61	53%	31,6	17,2
<b>Single no children</b>	25	30%	38,4	12,8	0,45	40	32%	40,4	13,9	0,56	33	28%	37,1	14,9	0,69	35	30%	31,4	16,0
<b>Couple without children</b>	26	32%	44,0	15,6		42	34%	39,7	17,1		39	33%	34,8	16,7		39	34%	28,3	14,3
<b>Couple with children</b>	25	30%	37,5	18,0		34	27%	35,4	17,8		36	31%	35,1	17,5		34	30%	34,9	18,4
<b>Others</b>	6	7%	40,3	11,6		9	7%	37,3	16,8		9	8%	29,7	15,7		7	6%	25,0	11,4
<b>Low education</b>	21	26%	47,3	12,2	0,01	44	35%	41,5	16,6	0,15	42	36%	37,0	17,8	0,39	38	33%	32,6	16,7
<b>High education</b>	61	74%	37,6	15,6		81	65%	37,0	16,0		75	64%	34,2	15,5		77	67%	30,2	15,9
<b>Employee</b>	22	27%	40,0	15,3	0,94	28	22%	40,3	15,9	0,49	24	21%	35,9	14,6	0,17	21	18%	31,1	12,4
<b>Executive</b>	33	40%	41,0	17,0		42	34%	37,1	18,1		39	33%	34,9	19,2		38	33%	32,7	18,1
<b>Independant</b>	10	12%	35,8	15,3		12	10%	31,4	16,5		14	12%	26,7	10,7		13	11%	23,0	12,0
<b>Student</b>	3	4%	45,7	5,1		7	6%	45,1	10,0		3	3%	49,3	7,5		3	3%	41,0	16,8
<b>Unemployed</b>	4	5%	38,5	12,9		20	16%	40,7	16,0		17	15%	34,0	13,1		17	15%	29,5	16,0
<b>Others</b>	10	12%	40,4	14,7		16	13%	39,6	14,1		20	17%	39,7	17,3		23	20%	32,4	19,9
<b>PERI-TRAUMATIC</b>																			
<b>0-30 min. exp.</b>	32	39%	37,9	14,1	0,31	53	42%	39,2	17,8	0,75	46	39%	33,5	17,2	0,38	43	37%	30,1	16,5
<b>&gt; 60 min. exp.</b>	50	61%	41,4	16,1		72	58%	38,2	15,2		71	61%	36,3	15,7		72	63%	31,5	16,0
<b>Terrorist vision : no</b>	26	32%	40,2	16,6	0,94	39	31%	40,1	14,5	0,48	41	35%	36,6	17,3	0,48	37	32%	31,1	17,6
<b>Terrosit vision : yes</b>	56	68%	40,0	14,9		86	69%	37,9	17,0		76	65%	34,4	15,8		78	68%	30,9	15,5
<b>Loss of a loved one : no</b>	70	85%	39,9	15,3	0,79	110	88%	38,5	16,6	0,89	103	88%	35,4	16,8	0,70	102	89%	31,6	16,5
<b>Loss of a loved one : yes</b>	12	15%	41,2	16,2		15	12%	39,1	13,7		14	12%	33,6	12,9		13	11%	26,0	11,7
<b>Wounded : no</b>	68	83%	40,0	15,9	0,97	105	84%	38,5	16,5	0,83	100	85%	34,5	16,5	0,29	96	83%	31,4	16,0
<b>Wounded : yes</b>	14	17%	40,2	13,0		20	16%	39,3	15,3		17	15%	39,1	15,4		19	17%	29,0	16,9
<b>1 drink or less</b>	56	68%	40,9	15,5	0,49	79	63%	39,8	16,6	0,27	79	68%	36,5	16,6	0,20	77	67%	33,0	15,3
<b>more than 1 drink</b>	26	32%	38,3	15,3		46	37%	36,5	15,6		38	32%	32,4	15,5		38	33%	26,9	17,0
<b>HISTORY VARIABLES</b>																			
<b>Trauma history : no</b>	60	73%	38,1	15,5	0,06	95	76%	37,9	16,5	0,38	86	74%	35,0	15,3	0,82	84	73%	30,7	15,5
<b>Trauma history : yes</b>	22	27%	45,4	14,0		30	24%	40,9	15,7		31	26%	35,7	19,1		31	27%	31,6	17,8
<b>Psychiatric history : no</b>	59	72%	39,1	16,5	0,35	94	75%	38,5	16,3	0,94	82	70%	34,5	15,9	0,52	83	72%	31,2	16,4
<b>Psychiatric history : yes</b>	23	28%	42,6	11,8		31	25%	38,8	16,3		35	30%	36,7	17,5		32	28%	30,5	15,4
<b>TREATMENT</b>																			
<b>No treatment</b>	16	20%	31,8	14,9	0,02	24	19%	33,0	18,9	0,06	28	24%	30,2	16,4	0,06	28	24%	27,4	15,8
<b>Treatment</b>	66	80%	42,0	15,0		101	81%	39,9	15,4		89	76%	36,8	16,1		87	76%	32,1	16,1

Tableau 6 (Table 2 in article): Quantitative explanatory variables, description (SD: Standard Deviation) and univariate analysis (Correlation with PCL-5 score). FMI: Freiburg Mindfulness Inventory, PDEQ: Peritraumatic Dissociative Experiences Questionnaire, AUDIT: Alcohol Use Disorders

	<b>Average</b>	<b>St. Deviation</b>	<b>Pearsons'r</b>	<b>p</b>
<b>6 months</b>				
<b>FMI</b>	35,5	6,8	-0,54	1,E-07
<b>ASD score</b>	12,0	4,0	0,59	5,E-09
<b>PDEQ</b>	23,5	8,6	0,19	8,E-02
<b>Social support</b>	9,9	1,5	-0,18	1,E-01
<b>AUDIT before</b>	NA	NA	NA	NA
<b>present AUDIT</b>	NA	NA	NA	NA
<b>18 months</b>				
<b>FMI</b>	34,3	7,8	-0,53	1,E-10
<b>ASD score</b>	12,6	4,2	0,50	4,E-09
<b>PDEQ</b>	26,5	9,7	0,35	6,E-05
<b>Social support</b>	9,4	1,6	-0,34	1,E-04
<b>AUDIT before</b>	7,0	4,4	-0,12	0,20
<b>present AUDIT</b>	8,8	6,8	0,09	0,32
<b>30 months</b>				
<b>FMI</b>	34,6	7,7	-0,67	2,E-16
<b>ASD score</b>	13,0	3,9	0,52	2,E-09
<b>PDEQ</b>	26,3	10,1	0,27	3,E-03
<b>Social support</b>	9,4	1,6	-0,42	2,E-06
<b>AUDIT before</b>	6,7	4,0	-0,21	0,02
<b>present AUDIT</b>	8,2	6,4	0,11	0,24
<b>54 months</b>				
<b>FMI</b>	36,7	8,2	-0,64	8,E-15
<b>ASD score</b>	12,9	3,9	0,35	1,E-04
<b>PDEQ</b>	25,5	9,9	0,18	0,06
<b>Social support</b>	9,4	1,8	-0,34	2,E-04
<b>AUDIT before</b>	6,8	4,0	-0,32	0,001
<b>present AUDIT</b>	8,1	6,1	0,12	0,22

Tableau 7 (Table 3 in article) : Multivariate analysis with a logistic regression  
 (OR: Odd Ratios CI: Confidence Interval) FMI: Freiburg Mindfulness Inventory, PDEQ: Peritraumatic Dissociative Experiences  
 Questionnaire, AUDIT: Alcohol Use Disorders Identification Test, ASD Acute Stress

	<b>OR</b>	<b>CI95</b>	<b>p</b>
<b>6 months</b>			
<b>Unadjusted FMI</b>	0,83	0,75 0,91	4E-05
<b>Adjusted FMI</b>	0,81	0,70 0,91	0,001
<b>Gender</b>	0,18	0,03 0,77	0,03
<b>ASD score</b>	1,24	1,03 1,54	0,03
<b>PDEQ</b>	1,08	0,98 1,21	0,15
<b>Treatment</b>	0,40	0,06 2,24	0,3
<b>Social Support</b>	0,90	0,50 1,55	0,7
<b>Trauma history</b>	1,19	0,20 8,25	0,8
<b>Education level</b>	0,87	0,12 5,52	0,9
<b>18 months</b>			
<b>Unadjusted FMI</b>	0,86	0,81 0,92	4E-06
<b>Adjusted FMI</b>	0,88	0,82 0,94	4E-04
<b>PDEQ</b>	1,04	0,99 1,10	0,09
<b>ASD score</b>	1,09	0,97 1,22	0,17
<b>Social Support</b>	0,82	0,60 1,08	0,17
<b>Treatment</b>	1,45	0,47 4,46	0,51
<b>Gender</b>	0,82	0,34 2,00	0,67
<b>30 months</b>			
<b>Unadjusted FMI</b>	0,83	0,76 0,89	1E-06
<b>Adjusted FMI</b>	0,82	0,74 0,90	4E-05
<b>PDEQ</b>	1,08	1,02 1,14	0,01
<b>AUDIT before</b>	0,85	0,73 0,97	0,02
<b>ASD score</b>	1,11	0,95 1,31	0,20
<b>Treatment</b>	1,72	0,51 5,95	0,4
<b>Social Support</b>	0,95	0,69 1,32	0,8
<b>54 months</b>			
<b>Unadjusted FMI</b>	0,81	0,74 0,87	6E-07
<b>Adjusted FMI</b>	0,81	0,73 0,88	1E-05
<b>Social Support</b>	0,73	0,54 0,95	0,03
<b>AUDIT before</b>	0,87	0,75 1,00	0,07
<b>Alcohol consumption</b>	3,0	0,49 19,13	0,229
<b>PDEQ</b>	1,03	0,97 1,08	0,33
<b>ASD score</b>	1,01	0,89 1,16	0,86



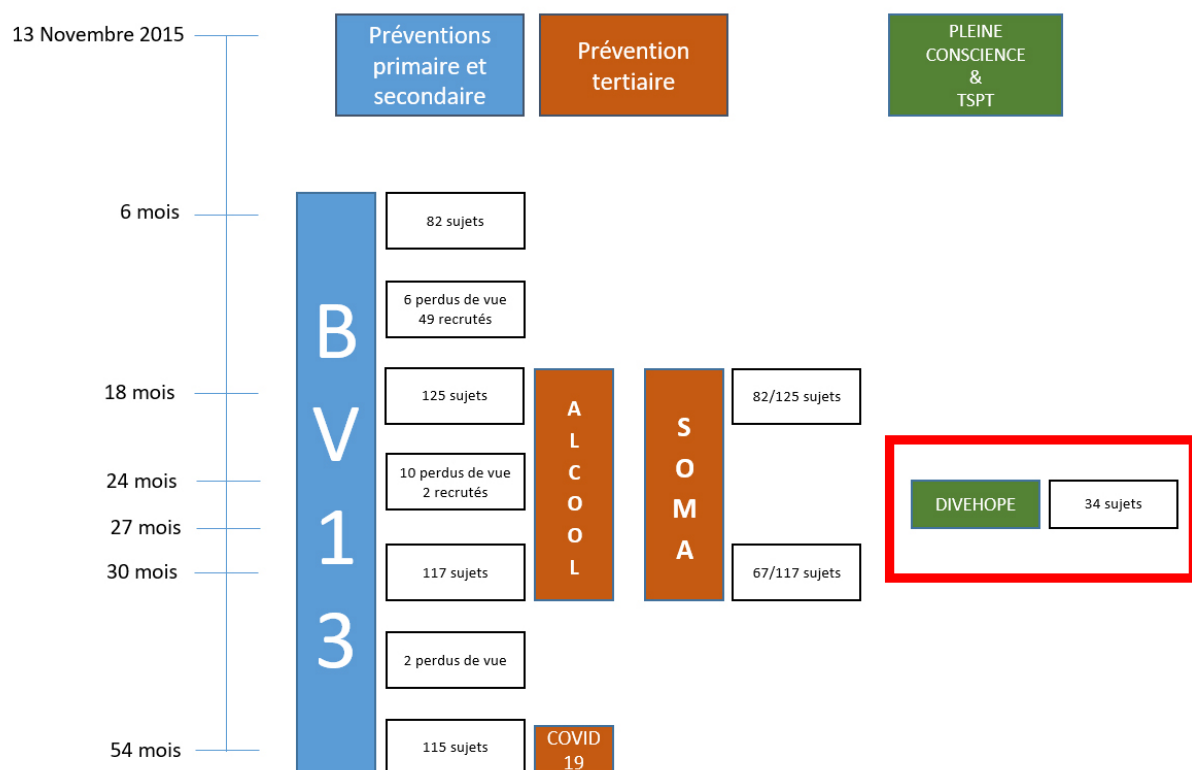


## 7 DIVEHOPE - PLEINE CONSCIENCE MODIFIABLE ?

### 7.1 INTRODUCTION

Dans les premières étapes de notre travail, les facteurs de risque identifiés classiques sont retrouvés. La pleine conscience est aussi retrouvée comme facteur protecteur de manière très significative. La question s'est alors posée de savoir dans quelle catégorie classer la pleine conscience. Est-ce un facteur de risque modifiable ou non modifiable ? De la réponse à cette question dépend le potentiel de son utilité dans les programmes de prévention.

Le projet DIVEHOPE, deuxième étape du projet, doit permettre de répondre à cette question. Il a pour objectif de tester la plongée méditative sur les symptômes du TSPT et d'étudier l'évolution des dispositions de pleine conscience des individus.



La pleine conscience a un rôle significatif et protecteur sur le TSPT (165) (96). La question de la pleine conscience, comme une caractéristique de l'individu ou comme une compétence améliorable, reste ouverte (83). Mesurer l'impact direct de programme de pleine conscience

donne des éléments en faveur de la pleine conscience comme compétence ou comme disposition améliorable. La plongée sous-marine semble avoir un effet sur le stress chronique (239) et développe des compétences de respiration ample, douce et prégnante (240). L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact de la plongée associée à des exercices de pleine conscience sur les symptômes de TSPT. Un programme de plongée associée à de la pleine conscience a donc été développé par les équipes de BaThYsmed en relation avec une école de plongée (Atlantis) de la Guadeloupe. Nous avons organisé une étude prospective randomisée sur une partie de la cohorte BV13 en autorisant aussi un recrutement externe. Nous cherchions à évaluer l'impact sur la symptomatologie du TSPT de la plongée sous-marine récréative accompagné d'exercice de sophrologie et de méditation sous l'eau.

La partie qui suit a emprunté des éléments du protocole Bathysmed rédigé par Vincent Meurice, responsable du club de plongée dans lequel l'étude a été menée.

**La plongée en pleine conscience et  
le Trouble de Stress Post-Traumatique :  
DIVEHOPE, un essai pilote randomisé contrôlé de 34 patients.**

## **7.2 RÉSUMÉ**

La plongée sous-marine accompagnée d'exercices de méditation est-elle efficace contre les symptômes du TSPT ? La disposition de pleine conscience est-elle modifiable par des programmes de pleine conscience ? DiveHope est un essai pilote randomisé contrôlé de 34 patients souffrant de TSPT répartis en deux groupes. Pendant 14 jours, un groupe de 17 sujets pratique des sports terrestres et un autre, de 17 sujets, la plongée méditative. À un et trois mois, il n'y a pas de différence significative entre les scores PCL5 des deux groupes. Le groupe plongée a en revanche significativement amélioré son score de pleine conscience et diminué son score de TSPT juste après le stage. Cet effet ne perdure pas à un mois. Au total, la plongée méditative est partiellement efficace pour réduire les symptômes de TSPT mais nécessite probablement un entraînement régulier de pleine conscience pour maintenir le bénéfice. La disposition de pleine conscience est significativement modifiable dans la population de l'étude.

## **ARTICLE 3**

**La plongée en pleine conscience et le Trouble de Stress Post-Traumatique : DIVEHOPE, un essai pilote randomisé contrôlé de 34 patients.**

**Auteurs :**

**Lionel Gibert**

**Frédéric Benneton**

**Vincent Meurice**

**Aymeric Molle**

**Mathieu Coulange**

**Marion Trousselard**

**La plongée en pleine conscience et  
le Trouble de Stress Post-Traumatique :  
DIVEHOPE, un essai pilote randomisé contrôlé de 34 patients.**

## **7.3 ARTICLE (À SOUMETTRE)**

### **7.3.1 Introduction**

Le TSPT est une maladie chronique et invalidante sans solution thérapeutique pleinement efficace (30). Les approches complémentaires comme la relaxation, le sport ou la méditation pourraient être une aide thérapeutique à la réduction des symptômes et à l'amélioration de la qualité de vie.

#### **Pratique sportive et méditative dans le traitement du TSPT**

L'utilisation des programmes de méditation pleine conscience montrent des bénéfices thérapeutiques sur les symptômes du TSPT, la souffrance dépressive et la qualité de vie, notamment dans les formes chroniques du TSPT (111) (113). Ces améliorations sont d'autant plus grandes que la pratique est régulière, ce qui souligne l'importance des modalités de pratique et de l'engagement du patient.

Il est aussi reconnu que la pratique du sport, *per se*, est bénéfique pour la santé et la régulation émotionnelle. L'activité physique présente un intérêt pour la prévention et le traitement des affections mentales en lien avec l'anxiété. Elle joue au-delà un rôle bénéfique sur les pathologies liées au stress (241). Ces bénéfices sont d'autant plus importants que la pratique est régulière. Dans le cadre du TSPT, les données sont prometteuses (242) (243).

La pleine conscience a un rôle significatif et protecteur sur le TSPT (165) (96). La plongée sous-marine semble avoir un effet positif sur le stress chronique (239) et développe des compétences de respiration ample, douce et prégnante (240). La disposition de pleine conscience peut-elle être infléchie en général et plus particulièrement par un programme de plongée accompagné d'exercice de méditation (83) ? Une équipe de formation de plongée a conçu un programme de plongée associé à de la pleine conscience (Protocole BTY développé

par les équipes de Bathysmed®). L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact de la plongée associé à des exercices de pleine conscience (protocole BTY) sur les symptômes de TSPT.

### **7.3.2 Méthode**

L'étude DiveHope a reçu un avis favorable du CPP Sud-Est VI le 10 octobre 2017 (numéro Clinical Trail : NCT03332290). Le cadre théorique est celui d'un essai thérapeutique pilote randomisé contrôlé. Le critère de jugement principal est l'échelle PCL-5 de TSPT. Les patients sont partis ensemble en Guadeloupe, une île française des Caraïbes, du 18 au 30 novembre 2017, pour bénéficier soit du protocole Bathysmed®, soit d'un programme « multisports » non spécifique. Nous avons mesuré leur score PCL-5 avant et après le voyage puis à un et trois mois afin de mesurer le bénéfice éventuel surajouté de la plongée. La disposition de pleine conscience a été mesurée par le questionnaire FMI (Freiburg Mindfulness Inventory). Nous avons comparé les résultats à ceux d'ensemble de la cohorte BV13 par une interpolation linéaire des données. Les calculs sont effectués grâce au logiciel R (V3.6.3). Nous comparons les moyennes de TSPT par des tests de Student.

#### **Participants**

34 sujets (membres de l'association Life For Paris) ont été recrutés pour participer à l'étude. Le critère d'inclusion principal était de souffrir d'un TSPT diagnostiqué par la CAPS (Clinician-Administered PTSD Scale) en lien avec les attentats terroristes du 13 novembre 2015. Le critère d'exclusion principal était la contre-indication médicale à la pratique de la plongée sous-marine.

#### **Programmes plongée et multisports (contrôle)**

Pour mesurer les effets de la plongée sous-marine avec exercice de méditation, les 34 sujets ont été séparés en deux groupes, un qui suit un programme multisports et un qui suit le programme de plongée. Chaque groupe est tiré au sort avant le départ pour la Guadeloupe et était composé de 11 sujets féminins et 6 sujets masculins. L'âge moyen pour le Groupe « plongée » (GP) était de 36 ans et de 34 ans pour le Groupe multisports « Contrôle » (GC). Les sujets ne connaissaient pas leur groupe en partant et avaient accepté le principe de faire partie d'un groupe ou d'un autre.

L'étude a eu lieu en Guadeloupe du 18 au 30 novembre 2017 selon le planning ci-dessous.

Planning Groupe Plongée BTY protocole			
	Matin	Après-midi	Soirée
Jour 1	Arrivée		1
Jour 2	2/3	7	6
Jour 3	2/3	2	6
Jour 4	4	2	6
Jour 5	4	2	6
Jour 6	4	2	6
Jour 7	7	7	7
Jour 8	4	2	6
Jour 9	4	2	6
Jour 10	4	5	2/6
Jour 11	4	2	6
Jour 12	4	2	6
Jour 13	1	Départ	

1 : Remplissage des questionnaires d'évaluation personnelle

2 : Séance de préparation mentale, méditation, sophrologie, psychoéducation, et théorie de plongée en salle

3 : Plongée préparatoire en piscine

4 : Plongée en mer

5 : Activité culturelle

6 : Débriefing de la journée et organisation du lendemain

7 : Libre

Planning Groupe Contrôle / Groupe Sport			
	Matin	Après-midi	Soirée
Jour 1	Arrivée		1
Jour 2	2	6	5
Jour 3	2	3	5
Jour 4	3	3	5



Jour 5	2	2	5
Jour 6	2	2	5
Jour 7	6	6	6
Jour 8	3	3	5
Jour 9	2	3	5
Jour 10	2	2	5
Jour 11	2	2	5
Jour 12	2	2	5
Jour 13	1	Départ	

- 1 : Remplissage des questionnaires d'évaluation personnelle  
2 : Sports divers  
3 : Visite culturelle  
4 : plongée en mer  
5 : Débriefing de la journée et organisation du lendemain  
6 : libre

Comme la plongée subaquatique et notamment la Plongée Pleine Conscience (PPC), les sports pratiqués par le GC (Groupe Contrôle) permettent eux aussi de faire appel à la concentration, la force, l'endurance, la souplesse, la cohésion d'équipe et la contemplation.

Une plongée de nuit, de simple exploration, a été proposée en fin de stage au GP sur la base du volontariat uniquement pour accentuer la prise de confiance. Tous les sujets ont choisi de la pratiquer.

### **Modalités de suivi des plongées**

La pratique de la plongée peut paraître anxiogène à cause de l'environnement et de l'utilisation d'un matériel complexe. Mais la mise en place d'un séquençage de formation très progressif permet de limiter, voire d'éliminer, cette problématique.

Sur les 187 plongées prévues initialement dans le planning (10 plongées du BTY protocole par sujet plus une plongée de nuit optionnelle), 186 plongées ont pu être réalisées sans aucun événement indésirable grave. Une plongée a été annulée pour des douleurs tympaniques transitoires sans gravité.

Afin de limiter les risques strictement, le protocole ne comprend aucune plongée longue ou à une profondeur supérieure à 20 mètres. Pour accentuer encore la sécurité et prévenir au mieux les accidents barotraumatiques, les deux premières plongées se déroulent en piscine et

permettent d'évaluer facilement le niveau d'aisance et de stress des sujets et de constituer des groupes homogènes pour les plongées en mer. Durant tout le stage, les profondeurs atteintes sont très progressives et le ratio élèves/moniteur varie de quatre pour un, pour les sujets très à l'aise, à deux pour un pour les moins aquatiques et à un pour un pour ceux qui présenteraient un stress plus important. La profondeur ayant peu d'impact sur la réalisation du protocole, tous les objectifs de séance peuvent être réalisés, même par trois mètres de fond.

Chaque moniteur inclus dans le programme possède un diplôme professionnel ainsi qu'une expérience sérieuse, mais aussi une formation spécifique de plusieurs heures sur la gestion et la physiopathologie du stress. L'ensemble des moniteurs a suivi en amont une formation en sophrologie.

Enfin, le choix du lieu du stage (Réserve Cousteau en Guadeloupe) permet d'optimiser les séances en utilisant des sites de plongée favorables à la limitation du stress (eaux chaudes, claires et profusion de vie marine).

### **BathysMed Protocole (BTY Protocole)**

Le protocole créé spécifiquement pour l'étude DiveHope de novembre 2017 en Guadeloupe met en place l'utilisation d'une nouvelle forme de plongée sous-marine. Le protocole demande de se concentrer, de s'ouvrir à l'expérience, d'accepter de prendre soin de soi, et de cultiver l'intention pour maintenir cette inclinaison. Il est compliqué d'appliquer l'ensemble de ces consignes lorsqu'on souffre d'hypervigilance, de reviviscence, lorsque le monde est perçu comme menaçant, lorsque les affects sont dominés par un vécu de culpabilité ou encore lorsque l'on souffre de dépression. L'utilisation de la plongée permet une bonne observance grâce à son caractère ludique et un niveau minimum d'application initial, car la concentration sur soi devient immédiatement une obligation sous l'eau.

Le protocole suit un plan identique à chacune des 10 séances :

- Théorie de plongée ;
- Psychoéducation ;
- Présentation en salle des exercices de plongée avec vidéos de démonstration ;
- Exercice en salle de sophro-méditation-préparation mentale ;
- Plongée de Pleine Conscience du protocole BTY.

## **Théorie de plongée**

La pratique de la plongée sur le territoire français est soumise au respect du « code du sport ». Il n'est donc pas possible de dépasser la zone des 6 mètres sans que le moniteur ait vérifié et validé certaines connaissances théoriques qui permettent de mieux comprendre le milieu hyperbare et donc de prévenir les accidents. Durant le protocole, l'ensemble des connaissances théoriques de bases permettant de remplir cet objectif est enseigné. Les connaissances acquises sont testées et validées par un questionnaire à choix multiples validé individuellement par chacun des sujets.

## **Psychoéducation**

Le BTY protocole intègre de la psychoéducation. Cette psychoéducation apporte des explications sur la physiopathologie du TSPT et sur le rationnel du BTY protocole. L'objectif de la psychoéducation est de faire baisser le niveau d'anxiété face à la pratique de la plongée et d'augmenter l'adhésion des sujets au programme. L'intention est un des piliers des pratiques méditatives.

## **Présentation en salle des exercices de plongée méditative**

Dans la plupart des pratiques méditatives, la séance est conduite verbalement par un guide. Transférer cette action sous l'eau nécessite une parfaite compréhension en amont de la plongée. Le protocole prévoit par conséquent un enseignement de l'ensemble de la méthode en vidéos de démonstration afin d'être au plus près de l'objectif recherché. S'ensuit une pratique méditative d'entraînement qui sera reproduite sur la plongée qui suit.

La séance de relaxation-méditation-sophrologie-préparation mentale suit le plan suivant :

- Savoir respirer convenablement ;
- Savoir utiliser sa respiration pour se détendre ;
- Savoir utiliser sa respiration pour renforcer son énergie et sa motivation ;
- Apprendre à visualiser quelque chose de positif ;
- Apprendre à visualiser un projet futur ;
- Apprendre à faire ressortir ses capacités personnelles ;
- Préparer le post-stage de manière constructive ;

- Séance sur les valeurs personnelles.

### **Plongée de Pleine Conscience du protocole BTY**

Le protocole BTY se veut volontairement très progressif. Divisée en trois groupes de plongée, chaque section cible des objectifs différents. Les quatre premières plongées ciblent un retour sur le moment présent et développent la réappropriation des sensations corporelles et la concentration. Les plongées cinq à huit sont à visée contemplative. Durant cette section, le sujet est amené à visualiser et à entrevoir un avenir sous un autre angle. Enfin, les deux dernières plongées consolident la confiance en ses capacités personnelles et accentuent le lâcher-prise.

### **La Respiration**

Même si ce n'est pas exclusif, la conscience de soi dépendrait en grande partie de la respiration (244). Se concentrer sur sa respiration permet d'accéder à de nombreuses sensations associées. Une respiration lente et profonde stimule le système parasympathique et constitue la base de nombreuses pratiques antistress. Elle a aussi une influence sur le rythme cardiaque en provoquant une variation de la pulsation selon que l'on inspire (effet bradycarde) ou que l'on expire (effet tachycarde). En immersion, le contact de l'eau avec le nez et le pourtour des lèvres entraîne un réflexe de ralentissement cardiaque (réflexe de Scholander). De plus, la respiration, par le biais du détendeur, impose de solliciter plus amplement les muscles diaphragmatiques afin de faire rentrer un air plus dense et pressurisé. Les récepteurs nerveux, connectés au système parasympathique et captant l'ampleur de l'étirement des bronches et des poumons, sont plus sollicités. Les toutes premières plongées du protocole sont donc tournées essentiellement vers le contrôle respiratoire. Ce travail est facilité grâce aux perceptions sonores de la respiration amplifiées sous l'eau. Il est aisé de tourner son attention vers le bruit du mécanisme du détendeur lors de l'inspiration et de suivre avec l'ouïe le trajet des bulles remontant vers la surface à expiration. L'immersion en bouteille augmente le niveau de stress mais aussi augmente l'activité des récepteurs sensoriels grâce à des stimuli différents de ceux déclenchant les symptômes du TSPT. Le plongeur peut se focaliser sur l'instant présent et l'unique objectif de survie qui est de respirer.

### **Travail en conscience modifiée et activation des sens et du schéma corporel**

Afin de faciliter l'apprentissage des techniques du protocole, plusieurs exercices se font les yeux fermés. Le sujet est amené à se centrer sur sa ventilation, une fois posé au fond ou en flottant en surface. Tout en se focalisant sur la continuité d'une ventilation ample et

profonde, le sujet doit exécuter certains mouvements dans la lenteur et en y portant une attention toute particulière. Durant cette phase, plusieurs sens sont aussi sollicités de manière volontaire, notamment la vue, le goût, le toucher et l'ouïe. Le milieu subaquatique apporte une aide considérable dans la réalisation de cette séquence. Même les yeux fermés, les jeux de lumières sous l'eau sont une sensation nouvelle sur laquelle il est facile et agréable de se concentrer. Au niveau du goût, l'air provenant du détendeur est plus froid et sec qu'en surface et peut présenter un goût léger non désagréable. Le toucher peut aussi être stimulé avec de nouvelles sensations perçues lorsqu'on joue avec le sable ou les algues. Enfin, sous l'eau, le son voyage cinq fois plus vite que dans l'air et le crâne sert de caisse de résonance. Tous ces paramètres accentuent les perceptions sensorielles et favorisent la concentration sur soi. La nouveauté et la découverte du milieu aident aussi à l'attention au moment présent.

La somme de ces perceptions ramène le sujet sur ses sensations et ses perceptions corporelles tout en réunifiant le couple corps/esprit.

### **Aspect contemplatif et travail de mémoire.**

Les plongées contemplatives sont conduites à une profondeur plus grande. Le récif et le paysage subaquatique facilitent cet exercice. Ces plongées sont souvent chargées en émotions. L'objectif est de revenir sur l'instant présent et de construire des images mentales positives que l'on tente de superposer sur le souvenir traumatique. La durée de l'exercice dans cette phase est fondamentale pour favoriser la rétention du souvenir. Les émotions fortes peuvent permettre à un souvenir d'être mieux mémorisé qu'un événement à connotation émotive neutre (245) (246).

D'autre part, le lien entre la respiration et la contemplation a ses propres effets bénéfiques sur la santé mentale (247).

### **Motivation**

La plupart des approches thérapeutiques sur le TSPT souffrent d'un manque d'observance de la part du patient. Entretenir le climat motivationnel par des sentiments de compétence et de progression reliés à la réussite d'exercices subaquatiques progressifs favorise l'implication des sujets dans la continuité du protocole BTY. Ceci est d'autant plus vrai que la plongée est souvent perçue, au premier abord, comme un sport très technique dans lequel l'erreur peut être fatale. Le sentiment de compétence est principalement généré par l'atteinte d'objectifs de maîtrise ainsi que par le climat motivationnel instauré par le moniteur. La délivrance, en fin de stage, d'un diplôme officiel de niveau de plongée reconnu par le code du sport, donne un

sentiment d'accomplissement personnel. Cela permet une transition plus douce entre le stage et le retour chez soi. Aussi, cela motive pour continuer régulièrement une pratique méditative même hors de l'eau.

### **Plongée en état de pleine conscience**

Le protocole BTY favorise l'état de pleine conscience, d'acceptation sans jugement de son état et du monde sous-marin. Nous voulons vérifier que ce protocole améliore les dispositions de pleine conscience des sujets, diminue la symptomatologie du TSPT et améliore la qualité de vie.

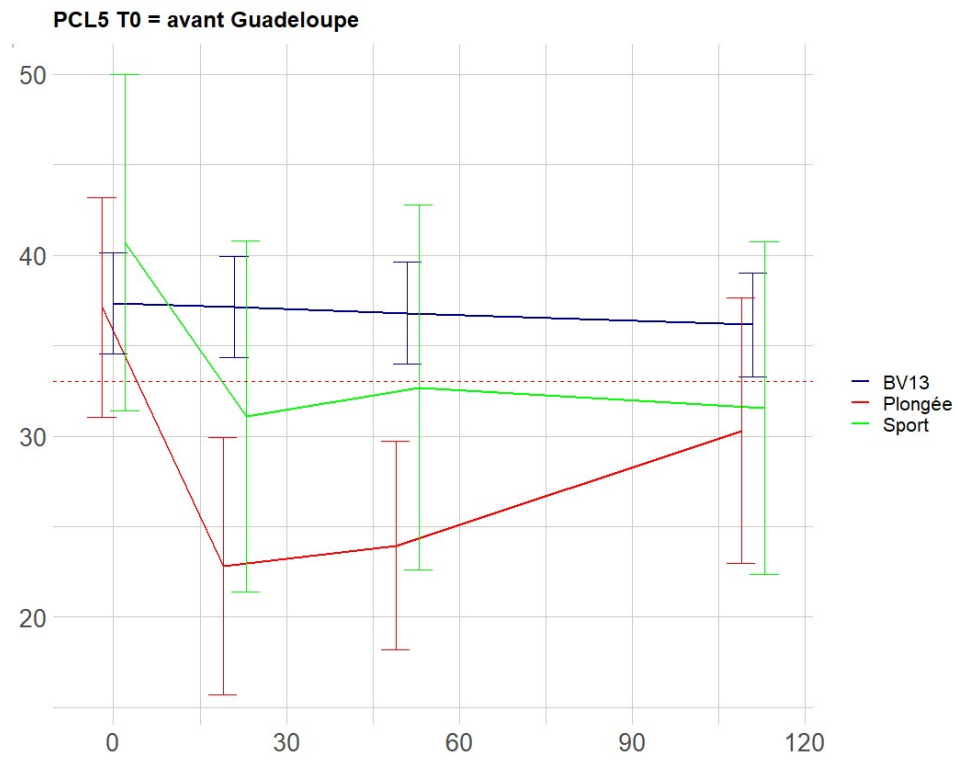
### **7.3.3 Résultats**

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes sur le score PCL-5 que cela soit après le stage, à un mois ou à trois mois (Figure 14).

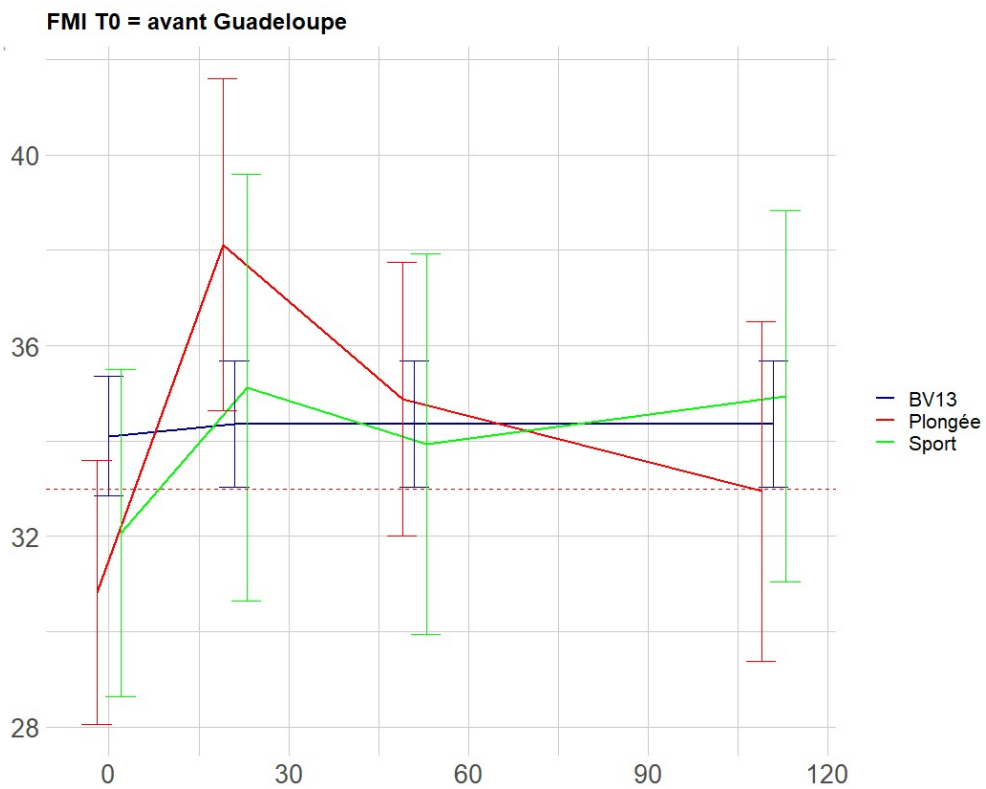
Dans le groupe plongée (GP), les patients ont significativement baissé leur score PCL-5. Cet effet perdure pendant 30 jours après le stage puis s'estompe. L'amélioration du score de PCL-5 dans le groupe « multisports » (GC) n'est pas significative.

La disposition de pleine conscience a significativement augmenté à la sortie du stage pour le groupe plongée. Cet effet n'est plus significatif après un mois. Ce n'est pas le cas pour le groupe multisports (Figure 15).

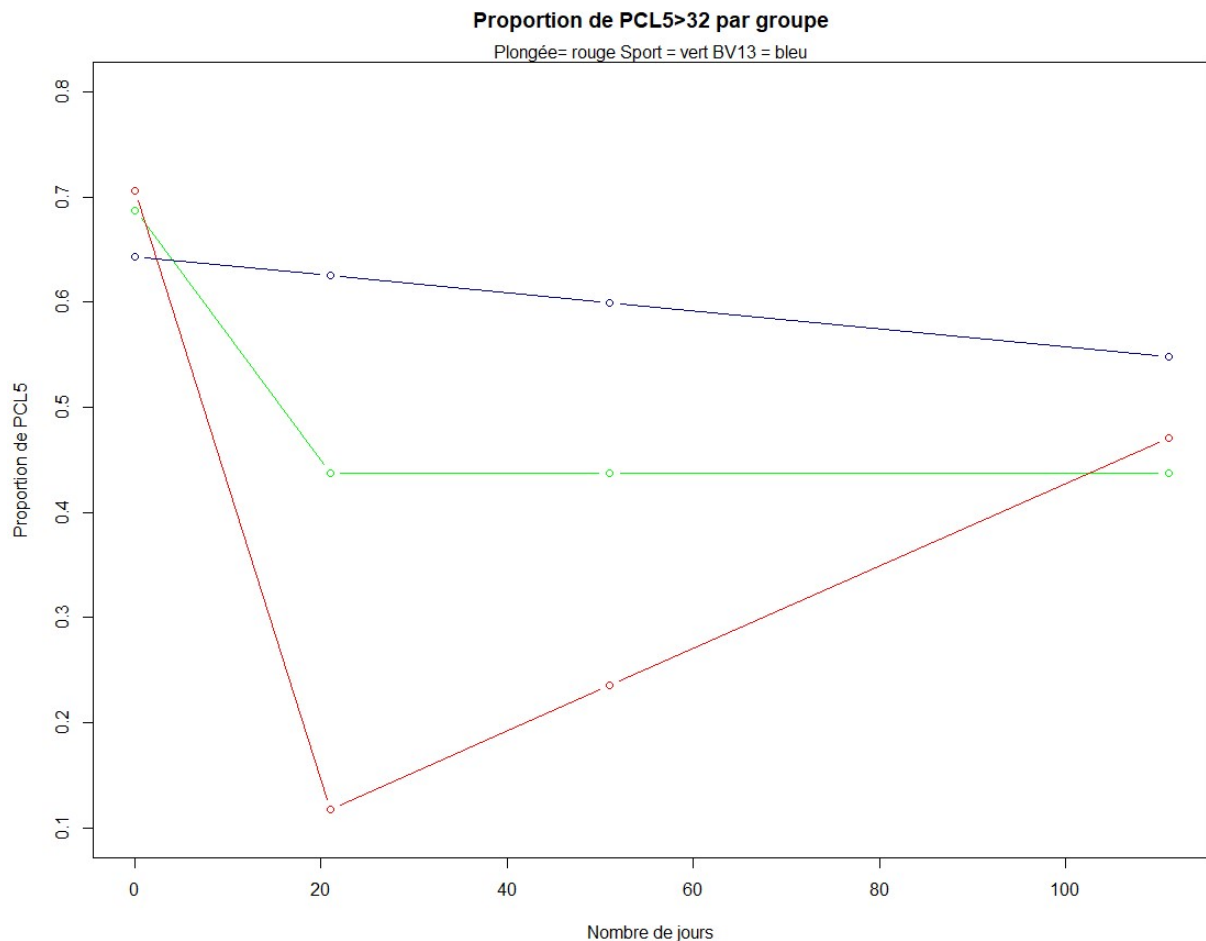
Pour information et description, le niveau interpolé sur la cohorte BV13 a été intégré aux graphes de résultats.



**Figure 14 : PCL-5 avant, après, à un mois, et à trois mois après le stage**



**Figure 15 : FMI avant, après, à un mois, et à trois mois après le stage**



**Figure 16 : Proportion de TSPT+ avant, après, à un mois, et à trois mois après le stage**

### 7.3.4 Discussion

La plongée associée au programme de pleine conscience (BTY) procure un bénéfice immédiat supérieur à une activité « multisports » sur les symptômes de TSPT, mais cet effet ne s'inscrit pas dans le temps. De nouvelles études sont nécessaires pour caractériser cet effet (240) (239). Cela confirme que la méditation préventive s'inscrit probablement dans le cadre d'une pratique au long cours pour augmenter la disposition de pleine conscience.



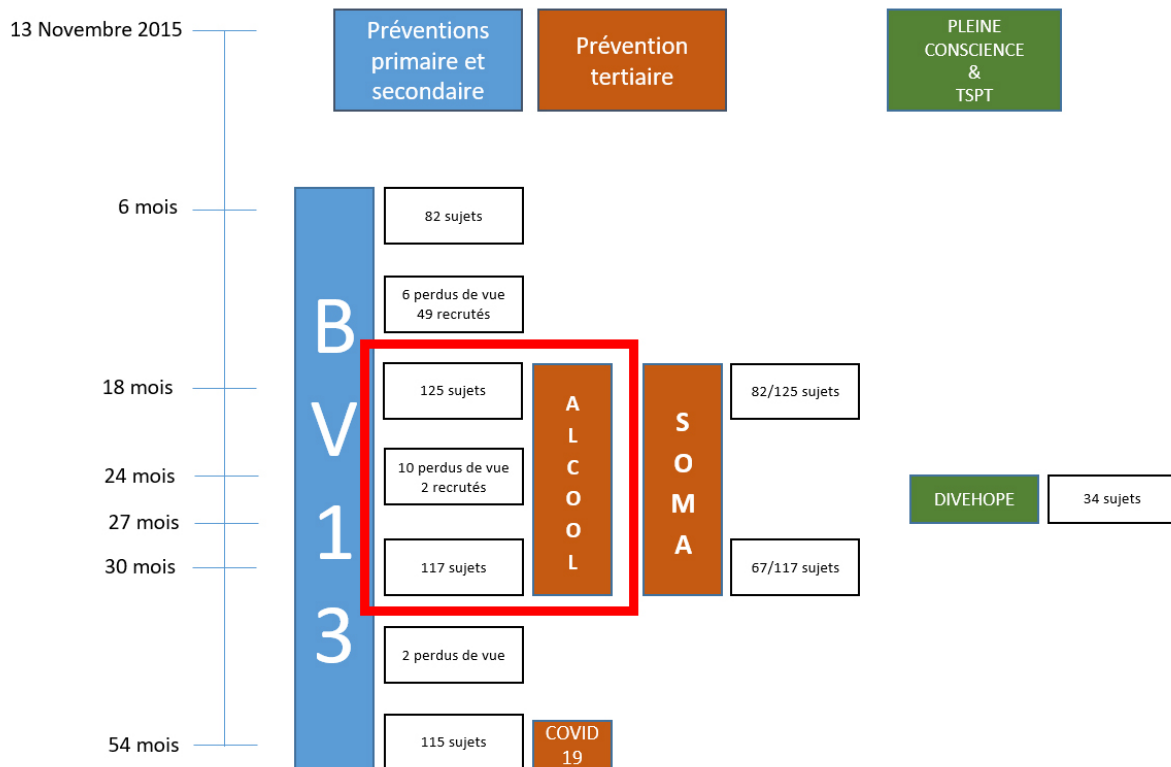


# 8 PRÉVENTION TERTIAIRE

## 8.1 TSPT ET ALCOOL

### 8.1.1 Introduction

En parallèle à ces questions sur les préventions primaire et secondaire, nous étudions, sous trois angles, les complications liées au TSPT et leurs liens avec la pleine conscience afin de limiter leur apparition (prévention tertiaire). Le trouble de l'usage de l'alcool (TUA) est une comorbidité fréquente du TSPT aux complications sévères. C'est notre premier angle d'attaque.



## **ARTICLE 4**

**Terrorist attacks impact on alcohol consumption, and associations between Post Traumatic Stress Disorder and Alcohol Use Disorder: a longitudinal study after the Paris 2015 attacks in a cohort of 133 subjects present inside the Bataclan concert hall.**

**Auteurs :**

**Lionel Gibert**

**Sarah Coscas**

**Bruno Falissard**

**Wissam El Hage**

**Marion Trousselard**

# **Terrorist attacks impact on alcohol consumption, and associations between Post Traumatic Stress Disorder and Alcohol Use Disorder: a longitudinal study after the Paris 2015 attacks in a cohort of 133 subjects present inside the Bataclan concert hall.**

## **8.1.2 Abstract**

### **Introduction**

Terrorist attacks induce a very high prevalence of Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). Comorbidity of PTSD and Alcohol Use Disorder (AUD) is commonly described. Understanding the association between the two pathologies in this particular situation will help physicians to deal with both conditions at the same time.

### **Method**

The study was conducted in accordance with all applicable regulatory requirements, and approved by the ethics committee (ClinicalTrials.gov NCT02853513). Our cohort comprised 130 subjects present inside the Bataclan (Paris, France) during the terrorist attack on November 13th 2015. Recruitment was carried out among members of an association for Paris terror victims. The study primary endpoints were the index score on the AUDIT (Alcohol Use Disorder Identification Test) and the PTSD Check-List Scale. To perform the risk analysis and the AUDIT scores progression, we considered clinically relevant risk factors, including socio-demographic characteristics, trait mindfulness, and social support. All data was collected using an internet based self-assessment questionnaire, eighteen and thirty months on average after the attacks.

### **Results**

AUD was a protective risk factor for PTSD at 18 (0.68,  $p < 0.05$ ) and 30 months (0.62,  $p < 0.05$ ). PTSD was a risk factor for AUD at 18 months but not significantly and at 30 months (RR = 3.5, 95%,  $p < 0.01$ ). The group suffering from PTSD has seen its AUDIT score increase significantly (+2.7,  $p < 0.01$ ) like subjects receiving a pharmacological treatment (+2.8,  $p < 0.01$ ), subjects with

below average social supports (+2.1,  $p < 0.01$ ) or with a less efficient mindful functioning (+2.3,  $p < 0.05$ ). Between 18 and 30 months, AUDIT scores decreased significantly on average (-0.8,  $p = 0.05$ ) as did PCL-5 scores (-4.7,  $p < 0.01$ ).

### **Conclusion**

Our cohort study demonstrates that PTSD is a risk factor for AUD. Trauma in itself, according to our study, does not induce an increase of alcohol consumption. An hypothesis would be that PTSD and AUD share risk factors and that some patients use alcohol as self-medication before developing AUD. Comorbid PTSD and AUD should be treated together. It is fair to assess that developing victims' capacity to create a safe and protective environment after traumatic events would probably improve symptomatology for both pathologies. This can be induced by leveraging social resources and inner resources like mindfulness to optimize global resilience. There is still a need to clarify the guidelines for this dual pathology.

# **Terrorist attacks impact on alcohol consumption, and associations between Post Traumatic Stress Disorder and Alcohol Use Disorder: a longitudinal study after the Paris 2015 attacks in a cohort of 133 subjects present inside the Bataclan concert hall.**

## **8.1.3 Article (à réviser)**

### **8.1.3.1 Introduction**

Exposure to traumatic stressors can lead to two severe chronic debilitating conditions: Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) and Alcohol Use Disorder (AUD). AUD is often associated with PTSD: (i) among 9,984 British soldiers, a significant link was found between PTSD and AUD (1) (248), (ii) the prevalence of alcohol misuse comorbidity in patients with PTSD ranges from 9.8 to 61.3% in the literature, and (iii) the prevalence of PTSD as comorbidity in patients with alcohol misuse ranges from 2.0 to 63.0%. Odd ratios showing the strength of association between the two conditions range between 1.1 and 4.87. (2) (201).

Although the relationship between these two pathologies is well established, the cross screening between them is not done systematically (3) (249). Among addiction specialists, prevalence of PTSD is poorly known and often underestimated. They also have little control over the therapeutic arsenal to manage PTSD and consequently few PTSD treatment are implemented in addictology wards. This leads to an overly cautious, inefficient attitude in both pathologies (4) (250). There are common care programs based on cognitive-behavioral therapy even though they are generally not widely used as there is no consensus on them today. In particular, integrated cognitive-behavioral psychotherapeutic models have recently been developed, such as (i) "seeking safety", which focuses on the development of safe behaviors, or (ii) the "Substance dependence posttraumatic stress disorder therapy", which focuses on exposure (5) (251). Managing both pathologies is all the more important as the misuse of alcohol in PTSD patients increases auto- and hetero-aggressive behaviors and risk with its

judicial consequences. Close monitoring of substance abuse in these patients would help reduce the risk of suicide (6) (252) as AUD when PTSD is the highest risk factor for it (7) (253). Social support is a protective factor against PTSD (8) (254). It is also protective against the suicidal desires of comorbid patients. Work on cognition is proposed to reduce these two risks (9) (255). There is therefore a need to better understand the installation of these comorbid sufferings (AUD and TSPT).

There is abundant literature addressing the timeline of the appearance of these two disorders. The disorder that first appears is the one that was initiated earlier in life: (i) a history of trauma at a young age leads to the appearance of PTSD before AUD, and (ii) early contact with alcohol leads to the opposite (10) (202). In patients exhibiting AUD prior to PTSD development, antisocial and borderline personality profiles are observed. Their socio-economic levels would be lower. The origin of their PTSD would typically be physical aggression (11) (12) (256) (257) . Conversely for the first patients, the appearance of an AUD subsequent to PTSD would be more common among sexually assaulted and wounded combatants (11) (256). Furthermore, a study of 94 comorbid subjects shows that women with AUD prior to PTSD are particularly vulnerable to depressive syndrome and less responsive to different treatments (13) (258). In a cohort of 801 mothers of children, PTSD is a risk factor for AUD (14) (259). Police officers hospitalized for severe AUD often suffer from PTSD (15) (260). The National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) cohort study, which included 11,103 subjects suffering from both a traumatic history and misuse of alcohol shows a two-way link between PTSD and AUD. Not all studies find these links. A study of 922 US National Guard soldiers found that PTSD is a significant risk factor for AUD, but that there is no impact of pre-existing AUD on the risk of developing PTSD as a result of trauma (16) (261). Another study on the NESARC cohort shows a link between experiencing trauma and the appearance of an AUD (17) (262) independently from the PTSD comorbidity. The trauma does not always result in PTSD, even if there are AUDs. Understanding the links between these pathologies may help to better guide the management of this dual pathology.

On November 13, 2016 a series of terrorist attacks hit Paris. 1,500 spectators in the Bataclan concert hall were subjected to automatic weapons in a confined environment. They were suddenly and unexpectedly plunged into a war situation. This highly traumatic context has led the majority of them to suffer today from PTSD and some of them from AUD (8) (18) (19) (254) (263) (264) .

The main objective of this study is to investigate the association between PTSD and AUD.

- (i) Is PTSD or AUD a risk factor for developing, respectively, AUD or PTSD?
- (ii) Which subjects are increasing their alcohol consumption after such a violent trauma?
- (iii) What is the natural course of PTSD and AUD between 18 and 30 months?

### **8.1.3.2 Method**

#### **8.1.3.2.1 Participants and procedure**

The study was conducted in accordance with all applicable regulatory requirements. It was approved by the ethics committee of Tours in France, which is registered in the US Department of Health and Human Services (Registration of an Institutional Review Board No. : IORG0008143 OMB No. 0990-0279). The Clinical Trials No. is NCT02853513. All volunteers provided written, informed consent before participation. Our project received the moral and financial support of the National Center for Scientific Research (CNRS "Attentats-Recherche").

Recruitment was carried out among members of an association for Paris terror victims (*Life For Paris*). The association's members received an online cover letter supported by the board of the association, inviting them to participate in the study. Subjects included in the study had to be present in the Bataclan concert hall during the attack. In the cover letter, the aim of the study was defined as an evaluation of risk factors for PTSD using self-assessment internet-based questionnaires (guidance for completion of the instruments was specified). All data from this study were recorded on two sessions: on average 18 months after the attacks and the last one 30 months after the attacks.

#### **8.1.3.2.2 Measures**

We evaluated alcohol use with the French validated Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) (20) (265). AUDIT scores were assessed at 18 months and 30 months. AUDIT scores prior to the trauma were assessed retrospectively each time. The AUDIT test is an adapted screening instrument to measure alcohol consumption independently from the presence of dependence or of an AUD. We adjusted scores between males and females as recommended adding one point to female scores. Total scores of 8 or more are recommended as indicators of hazardous and harmful alcohol use (21) (266). We used this threshold for our relative risk calculation. PTSD was evaluated using the PTSD Check List Scale (PCL-5) (22) (267) according to the DSM-5 (23) (268). Individuals with a threshold over or equal to 33 were considered as



suffering from PTSD (22) (24) (267) (269). The cut-off point is proposed by the National Center for PTSD (25) (270). Criteria A from DSM-5 was present for all subjects. Symptoms criteria B (Intrusion), C (avoidance), D (cognition/mood alteration) and E (alterations in arousal and reactivity) were measured using the PCL-5 scale. Socio-demographic information was collected: sex, age, family status, educational level and perceived social support (family, friends and professional). Subjects were asked if they benefited from psychological and/or pharmacological treatment. Mindfulness skills, such as a dispositional-trait associated with psychological health, were measured by the 14-item Freiburg Mindfulness Inventory (FMI) (26) (271). A score over 38 indicated efficient mindful functioning (27) (272).

#### **8.1.3.2.3 Data Analysis**

All statistical analyses were performed with R including core packages graphics and stats (28) (273). Packages car (29) (274) and epi (30) (275) were used. Separate bivariate analyses were performed (i) to compare AUDIT averages between groups from other variables (*t*-test) at each session and (ii) to calculate the risk ratio. To compare AUDIT scores after the trauma, we considered different groups according to the assessed variables which constituted significant risk factors for PTSD. Data was expressed as mean  $\pm$  SD (Standard Deviation). The risk ratios are presented with a 95% confidence interval and the *p* value of the corresponding *t*-test. The significance limit is *p*-value  $\leq 0.05$  for all tests.

#### **8.1.3.3 Results**

The cohort comprised 130 subjects in total. 127 subjects completed the questionnaires at 18 months and 117 at 30 months. 114 subjects completed both questionnaires.

In our cohort, women were slightly overrepresented. More than three quarters of subjects were aged between 26 and 45. Family situations were equally divided between single people, childless couples and couples with children(s). The level of education was high, with more than 60% of subjects holding at least a bachelor degree. Social support is good for slightly less than half of them. At 18 months psychological treatment only was 60% and pharmacological was 21%. At 30 months it was 48% and 28%. Approximately one third of patients have efficient mindful functioning (table 1 / tableau 8 de la thèse).

**Tableau 8 : AUDIT scores before and 18/30 months after the trauma**

**Table 1: AUDIT scores before and 18/30 months after the trauma**

	18 months after the events							30 months after the events						
	Number	%	PCL-5	AUDIT before	AUDIT after	Diff.	p	Number	%	PCL-5	AUDIT before	AUDIT after	Diff.	p
<b>Total</b>	127	100	38.8	7	8.8	1.8	<0.01	117	100	35.2	6.7	8.2	1.5	<0.01
<b>PTSD</b>														
PTSD -	46	36%	21.6	7.8	8.1	0.3	0.5	60	51%	22	7.5	7.3	-0.2	0.7
PTSD +	81	64%	48.5	6.5	9.2	2.7	<0.01	57	49%	49	5.9	9.1	3.2	<0.01
<b>Gender</b>														
Female	73	57%	41.9	6.4	7.5	1.1	<0.05	67	53%	36.9	6	7.1	1.1	<0.05
Male	54	43%	34.5	7.7	10.6	2.9	<0.01	50	39%	32.8	7.6	9.6	2	<0.05
<b>Age</b>														
18-25	9	7%	49.3	7.6	9.7	2.1	0.12	7	6%	40.9	5.9	11.4	5.5	0.16
26-35	61	48%	39.1	7	7.6	0.6	0.22	44	35%	35.3	7.3	7.6	0.3	0.59
36-45	40	31%	41.5	7	11	4	<0.01	47	37%	37.3	6	8.2	2.2	<0.05
46-55	13	10%	23.2	7.6	7.5	-0.1	0.9	15	12%	27.3	8.3	8.9	0.6	0.6
56-65	4	3%	32.5	3.8	8	4.2	0.32	4	3%	29.8	4.5	6	1.5	0.54
<b>Family status</b>														
Single no children	40	31%	40.4	6.8	8.2	1.4	0.1	33	26%	37.1	6.4	8.2	1.8	0.1
Couple without children	44	35%	40.2	6.7	7.6	0.9	0.1	39	31%	34.8	7.1	7.5	0.4	0.6
Couple with children(s)	34	27%	35.4	6.6	9.8	3.2	<0.05	36	28%	35.1	5.9	8.1	2.2	<0.05
Other	9	7%	37.3	10.8	13.4	2.6	0.4	9	7%	29.7	9.7	11.4	1.7	0.4
<b>Education level</b>														
NA	8	6%	41.1	6.4	12.3	5.9	0.14	3	2%	37	7.7	15.7	8	0.22
Secondary school	6	5%	44	7.5	11.2	3.7	0.39	6	5%	39	5.2	11.8	6.6	0.13
0-2 year(s) of higher education	37	29%	41	6.9	9.7	2.8	<0.05	35	28%	36	6.8	9.6	2.8	<0.05
3-4 years of higher education	28	22%	41	8	8.3	0.3	0.75	26	20%	36.6	6.8	7.6	0.8	0.23
5+ years of higher education	48	38%	34.7	6.4	7.5	1.1	<0.05	47	37%	33.2	6.7	6.5	-0.2	0.66
<b>Social support</b>														
Below average	68	54%	42.8	7	9.1	2.1	<0.01	60	47%	41.2	6.8	8.7	1.9	<0.05
Good	59	46%	34.1	7	8.4	1.4	0.09	57	45%	28.8	6.7	7.6	0.9	0.15
<b>Treatment</b>														
No	24	19%	33	7.7	8.7	1	0.25	28	22%	30.2	7.6	8.6	1	0.35
Psychological only	76	60%	38.2	6.5	7.8	1.3	<0.05	56	44%	32.8	6.3	7.5	1.2	0.06
Pharmacological	27	21%	45.6	7.7	11.6	3.8	<0.05	33	26%	43.4	6.7	8.9	2.2	<0.05
<b>Mindfulness</b>														
FMI ≥ 38	41	32%	28.2	8	8.7	0.7	0.27	42	33%	23.5	6.9	6.8	-0.1	0.82
FMI < 38	86	68%	43.8	6.5	8.8	2.3	<0.05	75	59%	41.7	6.6	9	2.4	<0.01

p value from AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) evolution (t -test)  
PCL-5: Check-List Scale for DSM5; FMI: Freiburg Mindfulness Inventory

**(i) Is PTSD or AUD a risk factor for developing, respectively, AUD or PTSD?**

The proportion of subjects presenting AUDIT scores above 7 increased from before the events to after the events. Male subjects showed a very high 47% of the population with AUDIT scores at 8 and above, moving to 58% 18 months after the events. The global population went from 37% to 47%. Evolution is less important from before the events to 30 months after the events

(table 2 / tableau 9 de la thèse).

In terms of relative risk we found that having an AUDIT score above 7 was protective against developing PTSD at 18 months (RR = 0.68, 95% [0.49;0.93], p=0.012) and at 30 months (RR=0.62, 95% [0.38;1.03], p =0.046). This result was not found among female subjects. At 18 months PTSD is a risk factor for having an AUDIT score above the threshold of 7 but the results are not significant (RR = 1.44, 95% CI [0.61;3.39] p=0.43). At 30 months we found the same results, but significant (RR = 3.5, 95% CI [1.29; 9.49] p<0.01). These results stayed valid for male and female subject groups.

**Tableau 9 : AUD (Alcohol Use Disorder) evolution after the trauma**

**Table 2: AUD (Alcohol Use Disorder) evolution after the trauma**

	AUDIT before		AUDIT 18		AUDIT 0		AUDIT 30	
<b>AUDIT&lt;8</b>	80	63%	67	53%	82	70%	73	62%
<b>PTSD-</b>	22	17%	23	18%	37	32%	40	34%
<b>PTSD+</b>	58	46%	44	35%	45	38%	33	28%
<b>AUDIT&gt;7</b>	47	37%	60	47%	35	30%	44	38%
<b>PTSD-</b>	24	19%	23	18%	23	20%	20	17%
<b>PTSD+</b>	23	18%	37	29%	12	10%	24	21%
<b>Male</b>								
<b>AUDIT&lt;8</b>	29	55%	23	43%	32	70%	29	63%
<b>PTSD-</b>	7	13%	10	19%	15	33%	17	37%
<b>PTSD+</b>	22	42%	13	25%	17	37%	12	26%
<b>AUDIT&gt;7</b>	25	47%	31	58%	14	30%	17	37%
<b>PTSD-</b>	17	32%	14	26%	11	24%	9	20%
<b>PTSD+</b>	8	15%	17	32%	3	7%	8	17%
<b>Female</b>								
<b>AUDIT&lt;8</b>	51	69%	44	59%	50	70%	44	62%
<b>PTSD-</b>	15	20%	13	18%	22	31%	23	32%
<b>PTSD+</b>	36	49%	31	42%	28	39%	21	30%
<b>AUDIT&gt;7</b>	22	30%	29	39%	21	30%	27	38%
<b>PTSD-</b>	7	9%	9	12%	12	17%	11	15%
<b>PTSD+</b>	15	20%	20	27%	9	13%	16	23%

AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) at 0 18 and 30 months

PTSD+ means PCL-5>32. PTSD- means PCL-5<33.

**(ii) Which subjects increase their alcohol consumption after such a violent trauma (table 1 / table 8 de la thèse)?**

On average AUDIT test scores increased significantly between before the trauma and 18 months after (+1.8,  $p < 0.01$ ) and also between before the trauma and 30 months after (+1.5,  $p < 0.01$ ).

The groups suffering from PTSD significantly increased their AUDIT scores (+2.7,  $p < 0.01$ ).

So too, have subjects

- receiving pharmacological treatment (+2.8,  $p < 0.01$ ),
- with below average social support (+2.1,  $p < 0.01$ ),
- with a low level of education (+2.8,  $p < 0.01$ ),
- with less efficient mindful functioning (+2.3,  $p < 0.05$ ),
- with children (+3.2,  $p < 0.05$ ), and
- aged between 36 and 45 (+4,  $p < 0.01$ ).

**- (iii) What is the natural course of PTSD and AUD between 18 and 30 months (table 3 / table 10 de la thèse)?**

Among the 114 subjects participating in both questionnaires (18 et 30 months), remembered AUDIT score were very similar (mean scores 6.8 et 6.7, respectively for 18 et 30 months,  $p = 0.62$ ). Globally, AUDIT scores decreased significantly on average (-0.8,  $p = 0.05$ ) as did PCL-5 scores (-4.7,  $p < 0.01$ ).

AUDIT scores for those suffering from PTSD at 18 months and not at 30 months decreased significantly (-1.3,  $p < 0.05$ ). FMI scores improved slightly between 18 and 30 months but not significantly (from 33.6 to 34.6,  $p = 0.11$ ). Those increasing their FMI scores, also saw their AUDIT scores decrease, but significantly (from 9.2 to 8.1,  $p < 0.01$ ).

**Tableau 10 : AUDIT evolution between 18 months and 30 months after the trauma**

**Table 3: Evolution between 18 months and 30 months after the trauma**

	N	%	18 months	30 months	Diff.	p
<b>AUDIT</b>	114	<b>100%</b>	<b>8.9</b>	<b>8.1</b>	<b>-0.8</b>	<b>0.05</b>
Remembered AUDIT before trauma	114	100%	6.8	6.7	-0.1	0.62
<b>PCL5</b>	114	100%	39.6	34.9	-4.7	<b>&lt;0.01</b>
AUDIT [PTSD+@18m / PTSD+@30m]	47	41%	9.7	9.3	-0.4	0.61
AUDIT [PTSD+@18m / PTSD-@30m]	28	25%	8.4	7.1	-1.3	<b>&lt; 0.05</b>
AUDIT [PTSD-@18m / PTSD+@30m]	7	6%	7.4	5.9	-1.5	0.08
AUDIT [PTSD-@18m / PTSD-@30m]	32	28%	8.4	7.6	-0.8	0.25
<b>FMI</b>	114	100%	33.6	34.6	1	0.11
AUDIT when FMI not increasing	60	53%	8.8	8.6	-0.2	0.8
AUDIT when FMI increasing	54	47%	9.2	8.1	-1.1	<b>&lt;0.01</b>
<b>Social Support Score</b>	114	100%	9.4	9.4	0	0.7
AUDIT when Social supports not improving	77	68%	8.8	8	-0.8	0.14
AUDIT when Social supports improving	37	32%	9.2	8.1	-1.1	0.2

p value from AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test) evolution (t -test)

PCL-5: Check-List Scale for DSM5; FMI: Freiburg Mindfulness Inventory. PTSD : Post-Traumatic Stress Disorder

PTSD + means PCL-5>32. PTSD- means PCL-5<33. [18m] means "at 18 months. [30m] means "at 30 months

## 8.1.3.4 Discussion

### 8.1.3.4.1 Introduction

The present study is the only one to our knowledge including a cohort of subjects who were present inside the concert hall during the Paris attacks. The population presents a slight predominance of women and is composed of young, well-educated adults benefiting from good social support. The circumstances of the trauma are characterized by a unit of time of place and type. The prevalence of PTSD remains very high at 64% 18 months after the events and 49% 30 months after the events. The prevalence is greater than that usually described (28) (29) (30) (28) (29) (30) even for findings relating to the same event (31) (31). This difference is due to a very strict recruitment criterion. Only subjects inside the Bataclan concert hall have been included. This criterion reduces the selection bias. The intensity of the trauma on this unprepared population explains this very high prevalence (32) (33) (32) (33). A large majority of them benefit from medical and psychological treatment. In terms of addiction, the prevalence of AUDIT scores above 7 seems high in our cohort, between 30 and 37%. The AUDIT test is used to detect hazardous drinking. Authors suggest 2 thresholds: 8 and 16. Our population had only 3.4% with scores above 16, very similar to the 3.8% found in the English general population (31) (276). The 7 threshold produces a very sensitive tool that also produces false positives. We still chose this threshold as it is the most commonly used one in epidemiology and in clinical situations. The AUDIT test separates hazardous drinking, harmful use and alcohol dependence. We made the choice to consider hazardous drinking as an AUD. This choice is reasonable for 3

reasons. Firstly, establishing a precise cut-off point to segregate hazardous and harmful drinkers has not been done yet (21) (266). Secondly, data analyzed from 138,100 American adults who responded to the National Survey on Drug Use and Health in 2009, 2010, or 2011 found a high prevalence of AUDs in the literature. Drinking patterns found just below 30% prevalence for pathological severe alcohol consumption behaviors (32) (277). Worldwide about 16.0% of drinkers aged 15 years or older engage in heavy episodic drinking (33) (278). Thirdly, our population is young and used to going out to concerts and therefore more inclined towards social alcohol drinking.

Concerning other investigated factors implied in AUD when trauma, we choose to investigate how Mindfulness abilities, gender, and PTSD treatment could impact alcohol consumption. Literature shows support for the effectiveness of Mindfulness Based Interventions (MBIs) on AUDs (34) (279). Compared to men, women are less likely to develop AUDs (35) (36) (280) (281). Treatment information is of paramount importance as the interaction between PTSD treatments and alcohol consumption is often deleterious.

#### **8.1.3.4.2 (i) Is PTSD or AUD a risk factor for developing, respectively, AUD or PTSD?**

Data from the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) show that 24.2% of individuals with lifetime PTSD meet criteria for lifetime alcohol dependence, compared to 13.7% of those without a history of PTSD (37) (282). Even though the mechanism explaining the strong links between the two pathologies remains unknown, there is strong epidemiological arguments to consider this dual pathology as one entity to treat.

In our cohort a pre-existing AUD is protective against PTSD. This unexpected result is not found in the female cohort. Few studies have examined the relationship this way. Hazardous alcohol consumption is often shown as a risk factor on its own for traumatic events, such as sexual assault for example (38) (283). On the one hand some retrospective studies find that AUDs and PTSD are linked in both manners. Survivors of the Oklahoma City bombing with a pre-existing AUD had increased PTSD symptom severity (39) (284). Another study also found greater PTSD symptom severity in female assault survivors (38) (283). On the other hand a study on 922 National Guard soldiers showed no impact of prior AUDs on the onset of PTSD (39) (261).

Our cohort is prospective and the trauma during the terrorist attacks is independent from the alcohol status of the subjects. Patients with non-severe alcohol misuse may have a more

developed social life and thus be more protected against PTSD. Moreover social support is protective (3). The social behaviors of this "associative" cohort are organized around alcoholic encounters. However, a study comparing 167 comorbid patients (TSPT + AUD), 105 with PTSD without AUD and 240 with AUD without PTSD, shows that comorbid patients have significantly impaired social functioning compared to others (38) (38). The impact of alcohol consumption during a traumatic event has not been studied to our knowledge. But it is known that autobiographical memory might not be properly maintained in people with AUD (40) (285). In our cohort, alcohol consumption during the traumatic event may have had a protective effect on the fact of developing PTSD later.

In our cohort, PTSD is a risk factor at 30 months for developing an AUD or at least hazardous drinking behavior. Three hypotheses have to be highlighted. The first one could support the fact that patients suffering from TSPT misuse alcohol to fight PTSD symptoms of negative effects, hyperarousal, intrusion and avoidance (41) (286). Avoidance and hyperarousal could even be more strongly related to AUD than other PTSD symptoms (1) (248). Alcohol would be a self-medication instrument (10) (202). The second hypothesis could also support that PTSD and AUD share risk factors. Among those factors, twin studies have supported the existence of common genetic factors (42) (287). The mechanisms are not known, but PTSD and AUD share genetic and environmental risks (10) (202). A third hypothesis would be that the trauma itself would be a risk for AUD. A study by the NESARC showed a significant positive relationship between traumatic events and AUD especially for subjects who did not develop PTSD following the trauma. Combat exposure has been shown as an independent risk factor for alcohol dependence in a 922 National Guard soldiers cohort (16) (261). In our cohort, AUDIT scores increase significantly in total. This increase is not significant for the PTSD- group. Our findings do not support this last hypothesis. Our results also suggest a time delay between the PTSD and the installation of AUD. Results were not significant at 18 months and very strong at 30 months.

#### **8.1.3.4.3 (ii) Which subjects increase their alcohol consumption after such a violent trauma?**

Within the same cohort, we showed in a previous study that family support, mindfulness abilities and level of education were the main risk factors in developing PTSD after such a trauma (254) . Similarly, we found a significant increase in AUDIT scores both times (at 18 months and at 30 months) for low social support, people with 0 to 2 years of higher education,

and for those with low abilities in mindfulness. Subjects receiving pharmacological treatment are the ones with the most severe form of TSPT. Their average PCL-5 score is 45.6 and 43.4 at, respectively, 18 and 30 months after the events, compared to the average of 38.8 and 35.2 for the whole group. This group has a significant and high increase of his AUDIT score in average, especially at 18 months. This would support the self-medication theory.

Subjects not suffering from PTSD did not significantly increase their AUDIT scores. Our results on AUDIT scores cannot explain the mechanisms between the two conditions but clearly show a strong link between them. We have no clear explanation about the significant increase for couples with children, which probably overlaps with the 36-45 age bracket.

#### **8.1.3.4.4 (iii) What is the natural course of PTSD and AUD between 18 and 30 months?**

We noted the parallel evolution of both PTSD and AUD conditions. AUDIT and PCL-5 scores decreased significantly in one year. We were pleased to note that retrospective situation was remembered the same way at 18 and 30 months with very similar average of AUDIT scores. FMI scores increased but not significantly. Mindfulness is a protective factor for PTSD. Recently, two facets of the mindfulness functioning (non-judging and awareness) were found to have significant attenuating effects on the association between trauma (i.e., moral injury) and drug abuse symptoms (288). Theoretical approaches to personality where the functioning of the person evolves but does not radically change can explain this slight evolution of FMI scores. These results highlights mindfulness therapy as relevant care programs for both PTSD and AUD therapy.

#### **8.1.3.4.5 Bias**

Three biases are to be reported in our study. Firstly, subjects had to answer questions concerning AUDIT tests prior to the event, several months later, which creates a recall bias, especially in this context where the mnemonic operation is altered, as described in the presence of PTSD and AUD. The impact of this bias cannot be assessed properly one way or the other. At least we can affirm that the bias is constant over time as AUDIT prior to the event has been estimated in the same manner by the 114 subjects who answered both questionnaires. The mean scores are indeed almost identical (6.8 versus 6.7). Secondly, recruitment was done via a victims' association (Life For Paris), which creates a bias. Associations are usually joined before the onset of PTSD and are linked more to victim status than to a medical condition. The main reasons for joining are to share experiences, and receive support with administrative work,



as requesting financial compensation is quite a laborious process. While serious symptoms may have prevented some subjects from completing the questionnaires, we can hypothesize that symptom-free subjects did not feel the need to join an association. We cannot calculate the exact impact of these biases. Our cohort represents 6% of those who survived the attack (approximately 50% are members of the association Life For Paris) and therefore should still be representative. Thirdly, we did not assess the presence of PTSD before the events. Some of the relative risk might have been over or under estimated. This bias does not compromise our study as we are investigating links between PTSD and AUD at the present time. For logistical reasons, we used the PCL-5 (with a threshold at 33) for assessing Post-Traumatic Stress disorder even though CAPS-5 still remains the gold standard for the diagnosis. For the same reason, we used the AUDIT test, which is more of a preventive than a diagnostic tool.

#### **8.1.3.4.6 Conclusion**

Our cohort study demonstrates that PTSD is a risk factor for AUD. Trauma in itself, according to our study, does not induce an increase of alcohol consumption. A fair hypothesis would be that PTSD and AUD share risk factors and that some patients use alcohol as self-medication before developing AUD. Comorbid PTSD and AUD should be treated together. It is fair to assess that developing victims' capacities to create a safe and protective environment after traumatic events, would probably improve symptomatology for both pathologies. This can be induced by leveraging social resources, and inner resources like mindfulness to optimize global resilience (8) (254). There is still a need for to clarify the guidelines for this dual pathology (3) (249) .

#### **8.1.3.4.7 Declaration of interest**

We declare that we have no conflicts of interest.

#### **8.1.3.4.8 Acknowledgements**

The authors wish to thank Caroline Langlade and her team from *Life For Paris* for their help throughout the process. We thank Dominique Fromage for her involvement in all logistical operations, Emma Sroussi for her help and comments on the English translation, Bernard Levy for his kind proofreading, the Hotel Dieu Emergency and Psychiatric ward teams for their welcome, the CHRU de Tours for being our clinical trial promoter, the *Maison de Lorraine* team for its logistical management, and last but not least, the National Centre of Scientific Research for its financial and moral support.

#### **8.1.3.5 References**

1. Head M, Goodwin L, Debell F, Greenberg N, Wessely S, Fear NT. Post-traumatic stress disorder and alcohol misuse: comorbidity in UK military personnel. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2016 Aug;51(8):1171–80.
2. Debell F, Fear NT, Head M, Batt-Rawden S, Greenberg N, Wessely S, et al. A systematic review of the comorbidity between PTSD and alcohol misuse. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2014 Sep;49(9):1401–25.
3. Gielen N, Krumeich A, Havermans RC, Smeets F, Jansen A. Why clinicians do not implement integrated treatment for comorbid substance use disorder and posttraumatic stress disorder: a qualitative study. *European Journal of Psychotraumatology*. 2014 Dec;5(1):22821.
4. Taylor M, Petrakis I, Ralevski E. Treatment of alcohol use disorder and co-occurring PTSD. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2017 Jul 4;43(4):391–401.
5. Lavoie V, Langlois R, Simoneau H, Guay S. État de stress post-traumatique et troubles liés à l'utilisation d'une substance : interrelations et modèles thérapeutiques intégrés. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*. 2008 Sep;18(3):92–7.
6. Watkins LE, Sippel LM, Pietrzak RH, Hoff R, Harpaz-Rotem I. Co-occurring aggression and suicide attempt among veterans entering residential treatment for PTSD: The role of PTSD symptom clusters and alcohol misuse. *Journal of Psychiatric Research*. 2017 Apr;87:8–14.
7. Rojas SM, Bujarski S, Babson KA, Dutton CE, Feldner MT. Understanding PTSD comorbidity and suicidal behavior: Associations among histories of alcohol dependence, major depressive disorder, and suicidal ideation and attempts. *Journal of Anxiety Disorders*. 2014 Apr;28(3):318–25.
8. Gibert L, Verdonk C, Tarquinio C, Falissard B, Hage WE, Trousselard M. 2015 Paris terrorist attacks: care guidance for the massive influx of psychologically traumatized civilian casualties. Helping victims to develop their capacity to create a safe and protective environment by leveraging social resources like family, and inner resources like mindfulness should optimize global resilience. *European Journal of Trauma et Dissociation* [Internet]. 2018 Sep [cited 2019 Jun 14]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468749918300371>
9. Lee DJ, Liverant GI, Lowmaster SE, Gradus JL, Sloan DM. PTSD and reasons for living: Associations with depressive symptoms and alcohol use. *Psychiatry Research*. 2014 Nov;219(3):550–5.

10. Berenz EC, Roberson-Nay R, Latendresse SJ, Mezuk B, Gardner CO, Amstadter AB, et al. Posttraumatic stress disorder and alcohol dependence: Epidemiology and order of onset. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*. 2017 Jul;9(4):485–92.
11. McLean CP, Su Y-J, Foa EB. Posttraumatic stress disorder and alcohol dependence: Does order of onset make a difference? *Journal of Anxiety Disorders*. 2014 Dec;28(8):894–901.
12. Sells JR, Waters AJ, Schwandt ML, Kwako LE, Heilig M, George DT, et al. Characterization of comorbid PTSD in treatment-seeking alcohol dependent inpatients: Severity and personality trait differences. *Drug and Alcohol Dependence*. 2016 Jun;163:242–6.
13. Back S, Jackson J, Sonne S, Brady K. Alcohol dependence and posttraumatic stress disorder: differences in clinical presentation and response to cognitive–behavioral therapy by order of onset. *Journal of Substance Abuse Treatment*. 2005 Jul;29(1):29–37.
14. Breslau N. Psychiatric Sequelae of Posttraumatic Stress Disorder in Women. *Archives of General Psychiatry*. 1997 Jan 1;54(1):81.
15. Brunault P, Lebigre K, Idrik F, Mougé D, Adam P, El Ayoubi H, et al. Posttraumatic Stress Disorder Is a Risk Factor for Multiple Addictions in Police Officers Hospitalized for Alcohol. *European Addiction Research*. 2019;25(4):198–206.
16. Kline A, Weiner MD, Ciccone DS, Interian A, Hill LSt, Losonczy M. Increased risk of alcohol dependency in a cohort of National Guard troops with PTSD: A longitudinal study. *Journal of Psychiatric Research*. 2014 Mar;50:18–25.
17. Fetzner MG, McMillan KA, Sareen J, Asmundson GJG. What is the association between traumatic life events and alcohol abuse/dependence in people with and without PTSD? Findings from a nationally representative sample. *Depression and Anxiety*. 2011 Aug;28(8):632–8.
18. Vandentorren S, Pirard P, Sanna A, Aubert L, Motreff Y, Dantchev N, et al. Healthcare provision and the psychological, somatic and social impact on people involved in the terror attacks in January 2015 in Paris: cohort study. *The British Journal of Psychiatry*. 2018 Apr;212(04):207–14.
19. Hirsch M, Carli P, Nizard R, Riou B, Baroudjian B, Baubet T, et al. The medical response to multisite terrorist attacks in Paris. *The Lancet*. 2015 Dec;386(10012):2535–8.
20. Gache P, Michaud P, Landry U, Accietto C, Arfaoui S, Wenger O, et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a Screening Tool for Excessive Drinking in Primary Care:

- Reliability and Validity of a French Version: *Alcoholism: Clinical et Experimental Research*. 2005 Nov;29(11):2001–7.
21. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. Original: English Distribution: General. :41.
  22. Ashbaugh, A., 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;
  23. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder (5th ed.). Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
  24. Blevins CA, Weathers FW, Davis MT, Witte TK, Domino JL. The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation: Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5. *Journal of Traumatic Stress*. 2015 Dec;28(6):489–98.
  25. PTSD: National Center for PTSD. PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5) [Internet]. Available from: <https://www.ptsd.va.gov/professional/assessment/adult-sr/ptsd-checklist.asp>
  26. Walach H, Buchheld N, Buttenmüller V, Kleinknecht N, Schmidt S. Measuring mindfulness - the Freiburg Mindfulness Inventory (FMI). *Pers and Ind Dif*. 2006;40:1543–55.
  27. Trousselard M, Steiler D, Raphel C, Cian C, Duymedjian R, Claverie D, et al. Validation of a French version of the Freiburg Mindfulness Inventory-short version: relationships between mindfulness and stress in an adult population. *BioPsychoSocial medicine*. 2010;4(1):1.
  28. R : a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL : <http://www.R-project.org>. 2015.
  29. Fox J, Weisberg S, Adler D, Bates D. *car: Companion to Applied Regression*. 2015.
  30. Carstensen B, Plummer M, Laara E, Hills M. *Epi: A Package for Statistical Analysis in Epidemiology*. 2016.
  31. Mcmanus S, Meltzer H, Brugha T, Bebbington P, Jenkins R. Adult psychiatric morbidity in England, 2007: Results of a household survey [Internet]. Unpublished; 2009 [cited 2019 Jun 10]. Available from: <http://rgdoi.net/10.13140/2.1.1563.5205>
  32. Esser MB, Hedden SL, Kanny D, Brewer RD, Gfroerer JC, Naimi TS. Prevalence of Alcohol Dependence Among US Adult Drinkers, 2009–2011. *Preventing Chronic Disease* [Internet]. 2014

- Nov 20 [cited 2018 Jul 23];11. Available from: [http://www.cdc.gov/pcd/issues/2014/14\\_0329.htm](http://www.cdc.gov/pcd/issues/2014/14_0329.htm)
33. Global status report on alcohol and health, 2014 [Internet]. 2014 [cited 2018 Jul 23]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf?ua=1)
34. Sancho M, De Gracia M, Rodríguez RC, Mallorquí-Bagué N, Sánchez-González J, Trujols J, et al. Mindfulness-Based Interventions for the Treatment of Substance and Behavioral Addictions: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry* [Internet]. 2018 Mar 29 [cited 2018 Jun 2];9. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2018.00095/full>
35. Erol A, Karpyak VM. Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: Contemporary knowledge and future research considerations. *Drug and Alcohol Dependence*. 2015 Nov;156:1–13.
36. Gradus JL, Leatherman S, Curreri A, Myers LG, Ferguson R, Miller M. Gender differences in substance abuse, PTSD and intentional self-harm among veterans health administration patients. *Drug and Alcohol Dependence*. 2017 Feb;171:66–9.
37. Blanco C, Xu Y, Brady K, Pérez-Fuentes G, Okuda M, Wang S. Comorbidity of posttraumatic stress disorder with alcohol dependence among US adults: Results from National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug and Alcohol Dependence*. 2013 Oct;132(3):630–8.
38. Kaysen D, Simpson T, Dillworth T, Larimer ME, Gutner C, Resick PA. Alcohol problems and posttraumatic stress disorder in female crime victims. *Journal of Traumatic Stress*. 2006 Jun;19(3):399–403.
39. North C, Nixon S, Shariat S, Mallonee S, Mc Millen J, Spitznagel E, et al. Psychiatric disorders among survivors of the Oklahoma City bombing. *JAMA*. 1999;
40. Nandrino J-L, Gandolphe M-C, El Haj M. Autobiographical memory compromise in individuals with alcohol use disorders: Towards implications for psychotherapy research. *Drug and Alcohol Dependence*. 2017 Oct;179:61–70.
41. Gilpin NW, Weiner JL. Neurobiology of comorbid post-traumatic stress disorder and alcohol-use disorder: Neurobiology of comorbid PTSD and AUD. *Genes, Brain and Behavior*. 2017 Jan;16(1):15–43.

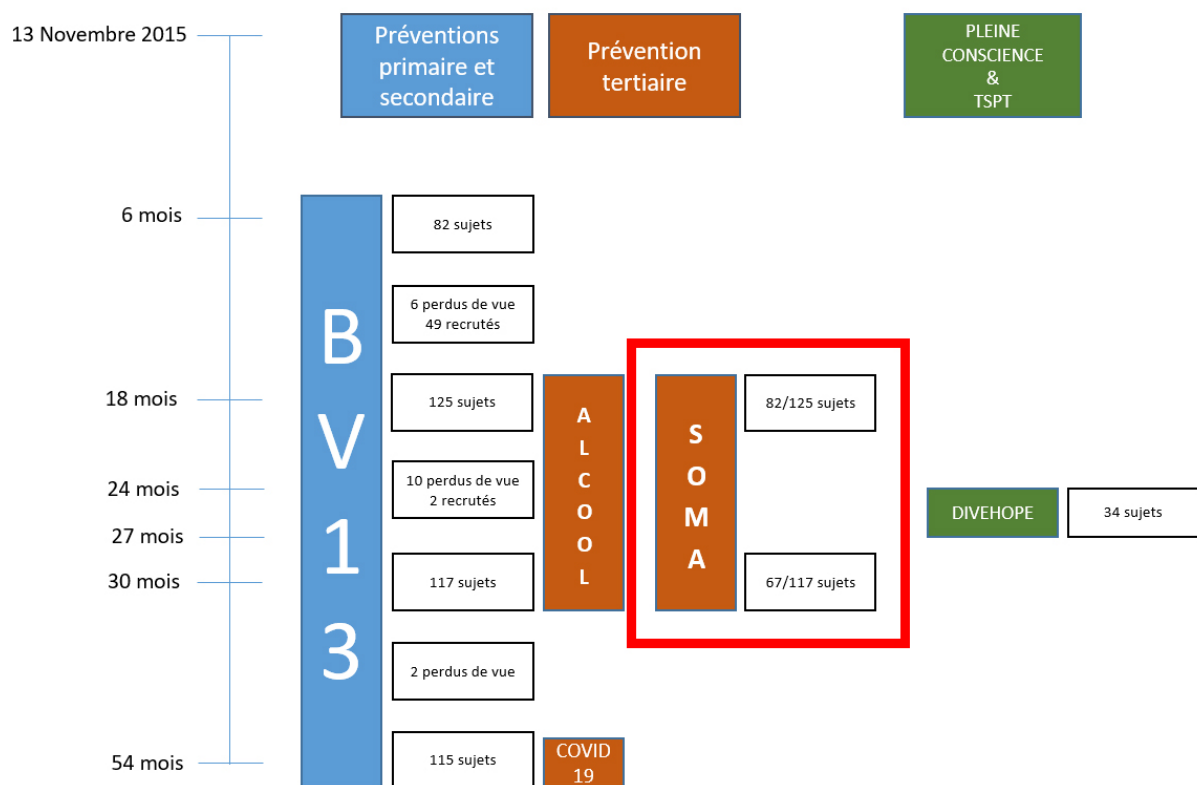
42. Wolf EJ, Miller MW, Krueger RF, Lyons MJ, Tsuang MT, Koenen KC. Posttraumatic stress disorder and the genetic structure of comorbidity. *Journal of Abnormal Psychology*. 2010;119(2):320–30.
43. Davies RL, Prince MA, Bravo AJ, Kelley ML, Crain TL. Moral Injury, Substance Use, and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Among Military Personnel: An Examination of Trait Mindfulness as a Moderator. *Journal of Traumatic Stress* [Internet]. 2019 May 29 [cited 2019 Jun 13]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jts.22403>



## 8.2 TSPT ET TROUBLES SOMATIQUES

### 8.2.1 Introduction

Parallèlement à ces questions sur les préventions primaire et secondaire, nous étudions, sous trois angles, les complications liées au TSPT et leurs liens avec la pleine conscience afin de limiter leur apparition (prévention tertiaire). Les troubles somatiques perçus comme liés au TSPT constituent le second angle.





## **ARTICLE 5**

**Attentats du 13 novembre 2015 : Association du Trouble de Stress Post Traumatique et de troubles somatiques ressentis au long cours : une étude de cohorte longitudinale prospective.**

**Auteurs :**

**Lionel Gibert**

**Bruno Falissard**

**Wissam El Hage**

**Marion Trousselard**

# **Attentats du 13 novembre 2015 : Association du Trouble de Stress Post Traumatique et de troubles somatiques ressentis au long cours : une étude de cohorte longitudinale prospective.**

## **8.2.2 Communication (à soumettre)**

### **8.2.2.1 Contexte**

Les attentats terroristes entraînent de graves troubles psychiatriques handicapants au long cours. L'association entre un état de stress chronique et des pathologies somatiques a été montrée dans de nombreuses publications (289) (290). BV13 est une étude de cohorte prospective de 133 patients. Une question ouverte facultative évaluant les maux somatiques dont ils ont souffert depuis les attentats et qu'ils estiment être liés à leur stress a été posée. Une analyse descriptive du nuage de mots est réalisée afin de retrouver une éventuelle association entre les caractéristiques des sujets et les maux somatiques rapportés.

### **8.2.2.2 Méthode**

Les maux somatiques ont été relevés à 18 et à 30 mois après les attentats. Les données de TSPT ont été relevées à 6, 18, 30 et 54 mois. À 18 mois, 82 (/125) sujets ont décrit des maux somatiques qu'ils relient au TSPT. À 30 mois, ils sont 67 (/117). Nous commençons par relever les mots le plus souvent employés et à les représenter sous forme d'un nuage de mots. La taille du mot dans le nuage dépend du nombre de citations dans le corpus de mots. Nous précisons ensuite, sujet par sujet, le nombre de symptômes déclarés et caractérisons le score de PCL-5 en fonction.

Nous décrivons nos données par :

- La moyenne du score PCL-5 (accompagné d'une analyse univariée par ANOVA) en fonction du nombre de symptômes ;
- Le graphe de la PCL-5 fonction du nombre de symptômes avec une régression linéaire.

(accompagné d'un calcul de corrélation).

Nous réalisons une analyse multivariée. La variable dépendante est le score PCL-5, la variable explicative est le nombre de symptômes, la variable d'ajustement est la pleine conscience.

### 8.2.2.3 Résultats

Le nuage de mots (figure 17) rappelle le lien fort entre douleur psychique et douleur physique. Le mot douleur est celui qui majoritairement revient dans la description des symptômes somatiques. Les symptômes digestifs et dermatologiques sont majoritaires avant les troubles cardiovasculaires.

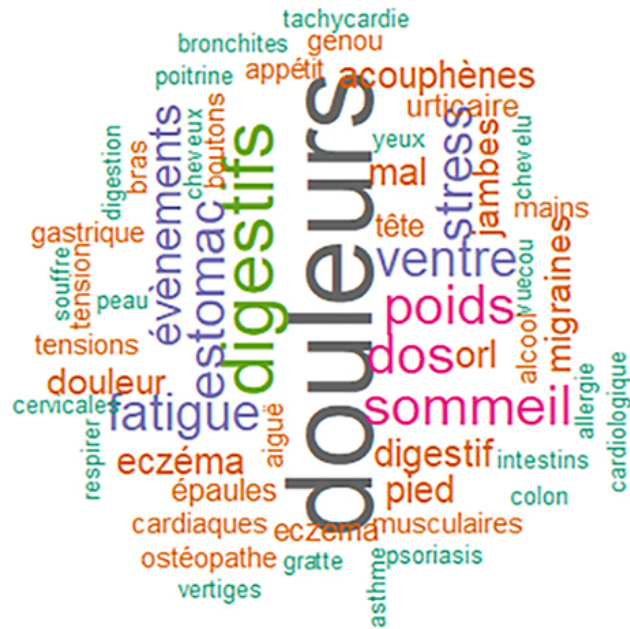


Figure 17 : Mots décrivant les maux (!) somatiques ressentis en lien avec le TSPT (phase 2 et 3)

En phase 2 (figure 18), la corrélation entre la PCL-5 et le nombre de symptômes est significative ( $p < 0,001$ ) mais avec un effet de taille moyen ( $r = 0,34$ ). Les scores de PCL-5 sont significativement différents entre eux en fonction du nombre de symptômes déclarés (tableau 11).

Tableau 11 : Scores PCL-5 moyens fonction du nombre de symptômes somatiques rapportés en lien avec le TSPT.

N[symptômes]	0	1	2	3	4	5	>5	p anova
<b>PCL-5 phase 2</b>	33,7	38,9	44,5	43,5	58,5	60,5	43	<0,001
<b>Nombre de sujets</b>	62	24	26	10	2	2	1	
<b>PCL-5 phase 3</b>	31,9	37,3	37,6	45,3	36	36	49	0,33
<b>Nombre de sujets</b>	60	32	13	8	2	1	1	

En phase 3 (figure 19), la corrélation reste significative ( $p=0,03$ ), mais est très faible ( $r=0,21$ ).

L'analyse multivariée en phase 2 montre une association significative ( $p<0,01$ ) entre le nombre de symptômes et la PCL-5 après ajustement par le score de pleine conscience (FMI). Cette association n'est plus significative en phase 3. La pleine conscience n'est pas associée avec le nombre de symptômes reportés.

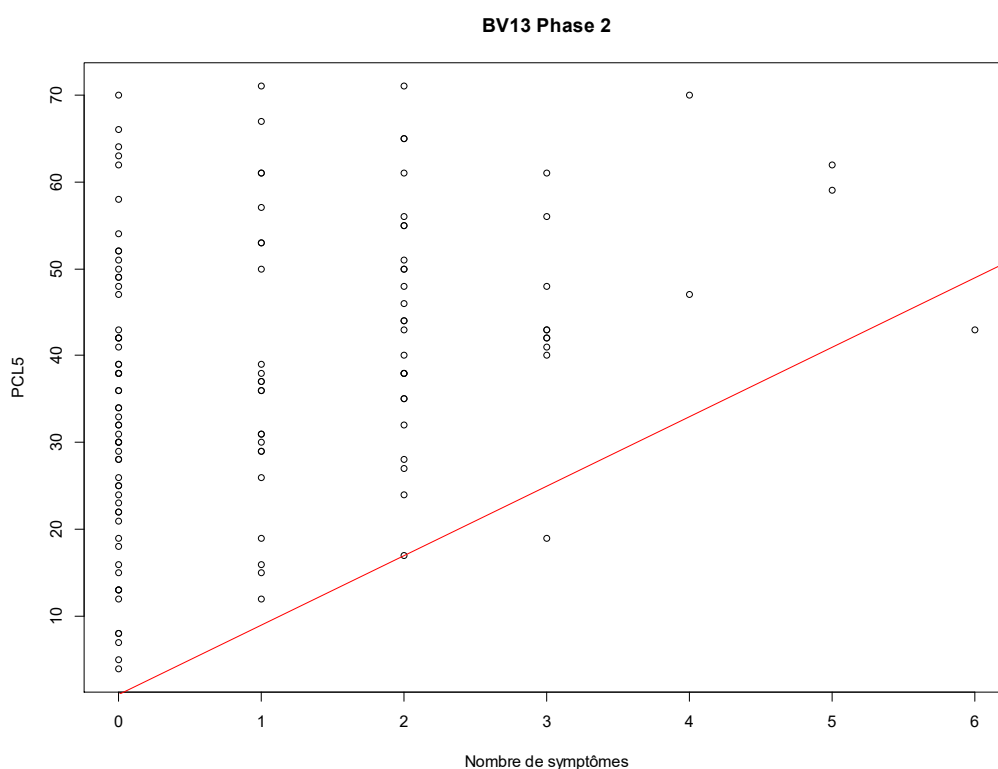
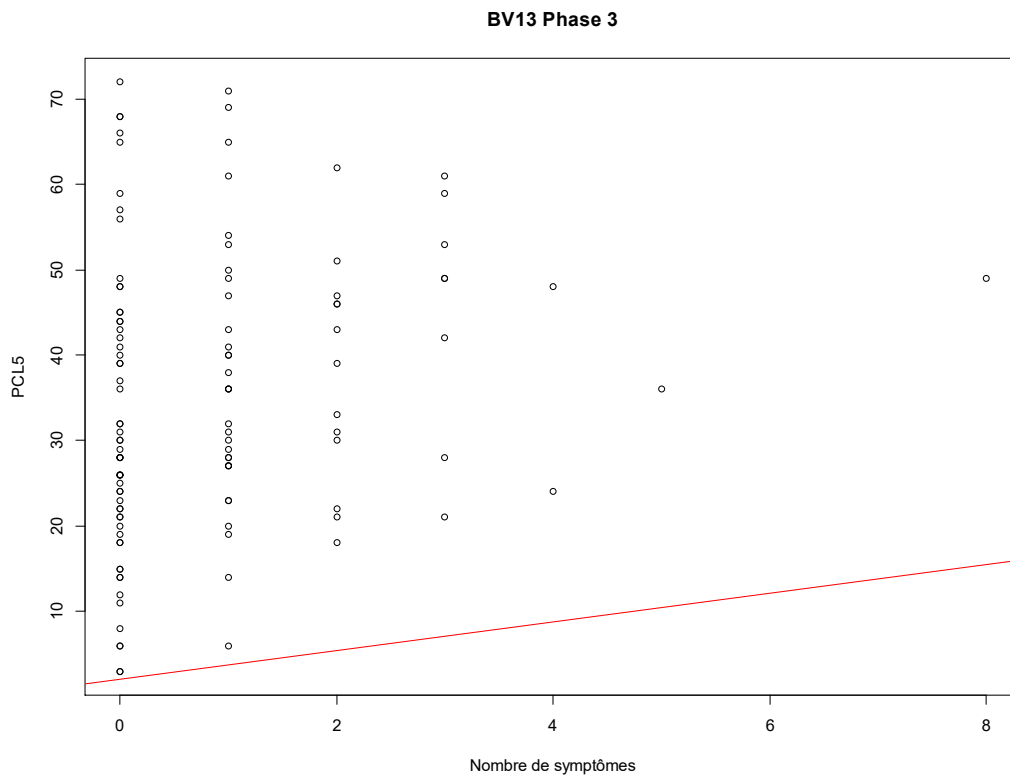


Figure 18 : PCL-5 en fonction du nombre de plainte(s) somatique(s) en phase 2



**Figure 19 : PCL-5 en fonction du nombre de plainte(s) somatique(s) en phase 3**

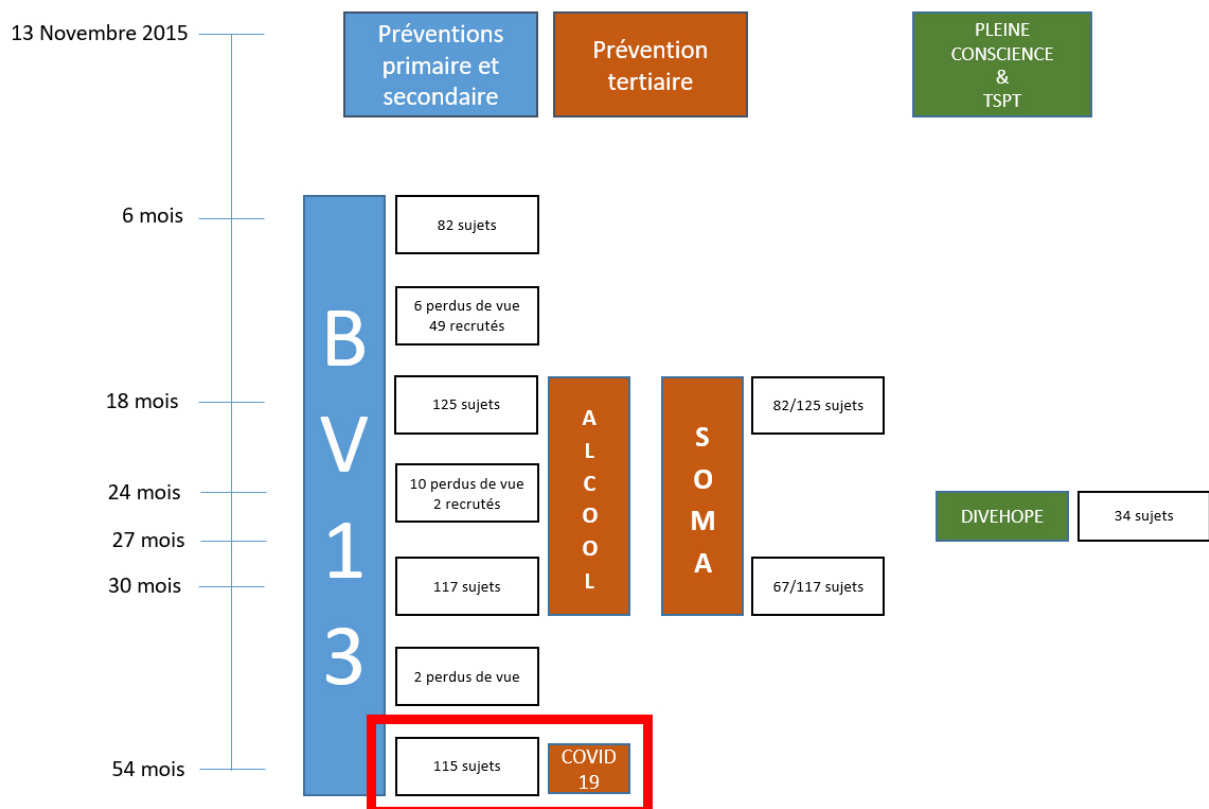
### 8.2.2.4 Conclusion

Une majorité de sujet a ressenti des troubles somatiques qu'il attribue aux TSPT. La douleur arrive en premier plan, puis les troubles des systèmes tégumentaire et digestif dont l'origine embryologique est commune avec les cellules nerveuses. Viennent ensuite les plaintes cardiovasculaires qui pourraient être la conséquence d'un dérèglement hormonal des axes hypothalamo hypophysaire. Le nombre de plaintes est associé avec un score de PCL-5 élevé à 18 mois. Cette association s'atténue avec le temps. Le stress et les maladies somatiques sont associés (168). Nous ne pouvons pas pour autant affirmer une causalité, car les interrelations entre les troubles sont complexes. D'autre part, l'existence, à bas bruit, de pathologies somatiques pose la question du primum movens. Ces pathologies déjà existantes sont-elles un facteur de risque de TSPT après un trauma ? Nos données ne nous permettent pas de répondre. La prévention tertiaire impose quel que soit le lien entre TSPT et pathologies somatiques de surveiller l'apparition de ces dernières.

## 8.3 TSPT ET COVID-19

### 8.3.1 Introduction

Parallèlement à ces questions sur les préventions primaire et secondaire, nous étudions, sous trois angles, les complications liées au TSPT et leurs liens avec la pleine conscience afin de limiter leur apparition (prévention tertiaire). La dernière phase du projet s'est déroulée pendant la crise sanitaire de la COVID-19 et nous a permis d'étudier (troisième angle) l'impact d'un stresser extérieur sur les symptômes du TSPT, ainsi que le rôle éventuel de la pleine conscience face à ce stresser externe.



## **ARTICLE 6**

**COVID-19 induced stress among a cohort of 133 subjects present inside Bataclan concert hall during November 2015 Paris terrorist attacks**

**Auteurs :**

**Lionel Gibert**

**Bruno Falissard**

**Wissam El Hage**

**Marion Trousselard**

# **COVID-19 induced stress among a cohort of 133 subjects present inside Bataclan concert hall during November 2015 Paris terrorist attacks**

## **8.3.2 Communication (à soumettre)**

### **8.3.2.1 Introduction**

The current COVID-19 pandemic presents unprecedented challenges for mental health professionals (291). BV13 is a 133 subjects 54-month longitudinal cohort study on prevention for Post-Traumatic Stress disorder. All subjects were present in the concert hall during the attack in November 2015. We described in previous publications that low mindfulness disposition was among the strongest risk factor for TSPT. Our objective is to investigate the association between COVID-19 related stress and PTSD, Mindfulness, and perceived social support scores. In particular, we would like to investigate how PTSD scores could be a mediator of the relationship between mindfulness, and COVID-19 induced stress scores, through the actual sanitary crisis.

### **8.3.2.2 Method**

#### **8.3.2.2.1 Participants**

Recruitment was carried out among members of an association of Paris terror victims (*Life For Paris, LFP*). The association's members received an online cover letter supported by the board of the association, inviting them to participate in the study. Subjects included in the study had to be present in the Bataclan concert hall during the attack. In the cover letter, the aim of the study was defined as an evaluation of risk factors for PTSD using self-assessment internet-based questionnaires (guidance for completion of the instruments was specified). The first victim was enrolled on April 12<sup>th</sup>, 2016, and the last on August 5<sup>th</sup>, 2018. We went through the ethics committee procedure again to include this new phase on COVID-19 induced stress.

#### **8.3.2.2.2 Procedure**

The study was conducted in accordance with all applicable regulatory requirements, and approved by the ethics committee (ClinicalTrials.gov NCT02853513). All volunteers provided



written, informed consent before participation. Our project received the moral and financial support of the National Center for Scientific Research (CNRS "Attentats-Recherche").

#### **8.3.2.2.3 Measures**

All data was recorded on average 30 months (for PTSD, social support, and mindfulness) and 54 months (for PTSD, social support, mindfulness, and COVID-19 stress) after the attacks. The principal endpoint of the study was evaluated using the COVID-19 "Peritraumatic Distress Index" (CPDI) (292). CPDI inquired about -the frequency of anxiety, -depression, -specific phobias, -cognitive change, -avoidance and compulsive behaviour, -physical symptoms, -and loss of social functioning in the past week. It ranges from 0 to 100. A score between 28 and 51 indicates mild to moderate distress. A score  $\geq 52$  indicates severe distress" (292). It was used first in China and translated in French (Trousselard) with the permission of the author. One open question was asked about the positive or negative effect of the "COVID-19" crisis on PTSD symptoms. Using this answer, we classified subjects into 3 categories: positive, neutral, or negative effects.

PTSD was evaluated through the PTSD Check List Scale (PCL-5) (181) (Ashbaugh, Houle-Johnson, Herbert, El-Hage, et Brunet, 2016) according to the DSM-5 (182) (American Psychiatric Association, 2013). Eight items collected socio-demographic information, i.e., gender, age, family status, educational level, professional status, and social support (family, friends, and professional) (125) (Xue et al., 2015). Mindfulness skills were measured by the 14-item Freiburg Mindfulness Inventory (FMI) (185) (Walach H, Buchheld N, Büttenmüller V, Kleinknecht N, et Schmidt S, 2006).

#### **8.3.2.2.4 Data analysis**

All statistical analyses were performed with R software (v 3.6.3). No participant was excluded from analyses. The description of the population is completed with a description of FMI and PCL-5 evolution from 30 to 54 months depending on their perceived COVID-19 impact on their PTSD symptoms. Univariate analysis is done using Pearson's PCL-5 correlation coefficient. Only variables that had p values of less than 0.10 in the univariate models were used in building a multivariate regression model. CPDI is the quantitative dependent variable of our model. FMI is the explanatory variable adjusted with all variables of interest found in the univariate analysis. The significance limit for our model was fixed at p-value  $\leq 0.05$ . We also investigated the mediating role of PCL-5 in the relation between COVID-19 stress (CDPI) and mindfulness (FMI).

### 8.3.2.3 Results

#### 8.3.2.3.1 Descriptive analysis

All subjects suffered the same trauma, at the same moment. In our cohort, women were slightly over-represented and two-third of the population is below 35 years old. There is no predominance in family status. Most of the subjects are highly educated and the executives over-represented (table 4 from the thesis document).

Subjects were asked about who considered that COVID-19 crisis made their PTSD symptoms worse or better. Half considered the crisis to be neutral. One third considered the crisis as deleterious. Evolution of PTSD followed the statements naturally (figure 20).

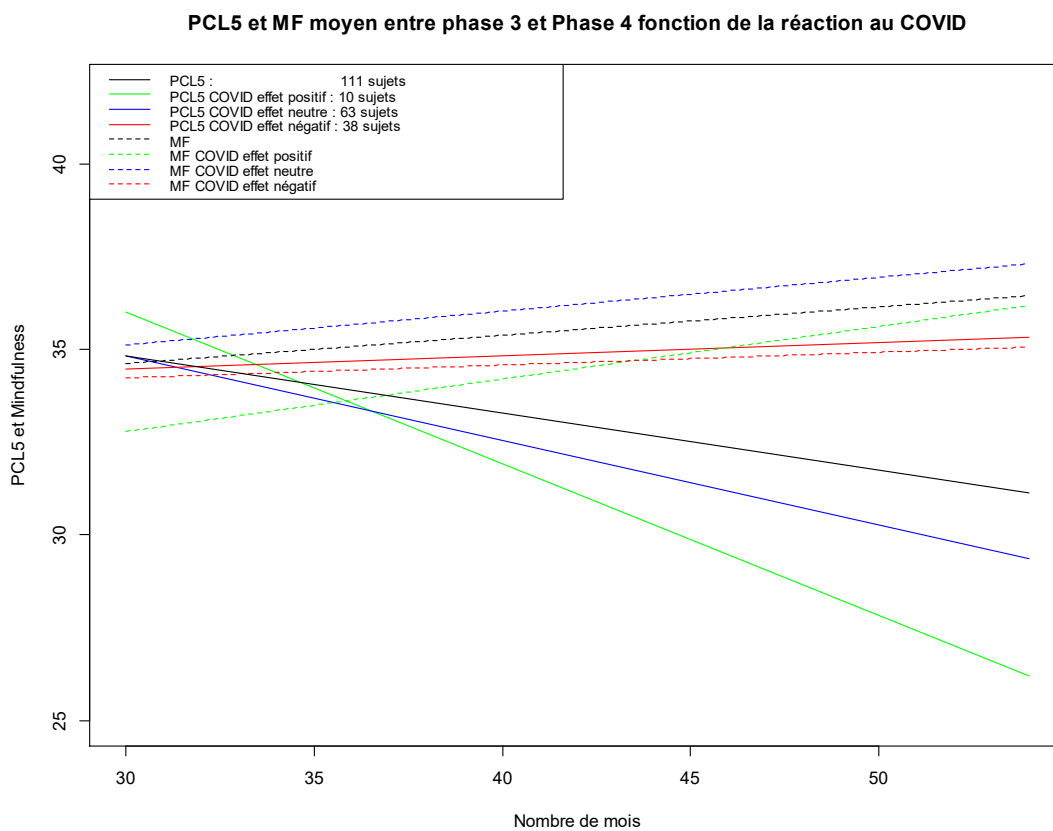


Figure 20 : Évolution of PCL-5 and FMI between 30 et 54 months fonction of COVID-19 stress score

#### 8.3.2.3.2 Univariate analysis

Univariate analysis (tableau 12, figure 21) shows a significant correlation between COVID-19 stress scores (CPDI) on one side, and TSPT, mindfulness, and social support scores on the other side. Effect size is important for PCL-5 and FMI, and weaker for the social support score.

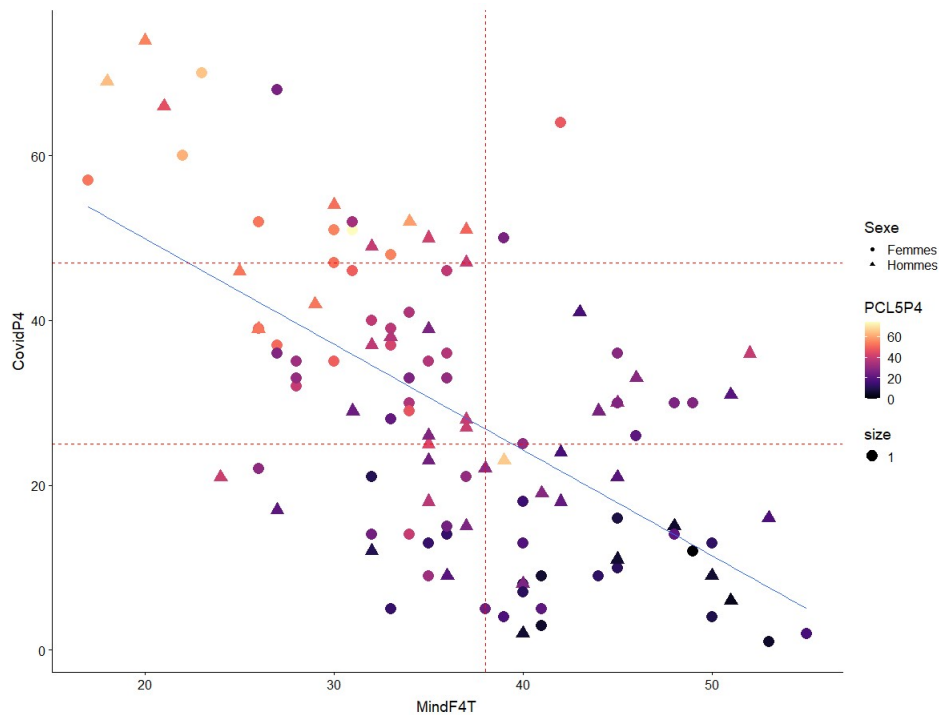


Figure 21 : COVID-19 stress score (CPDI) fonction of mindfulness (FMI) and PTSD (PCL-5) scores

Tableau 12 : PCL-5, FMI and social support scores correlations with COVID-19 stress score (CPDI)

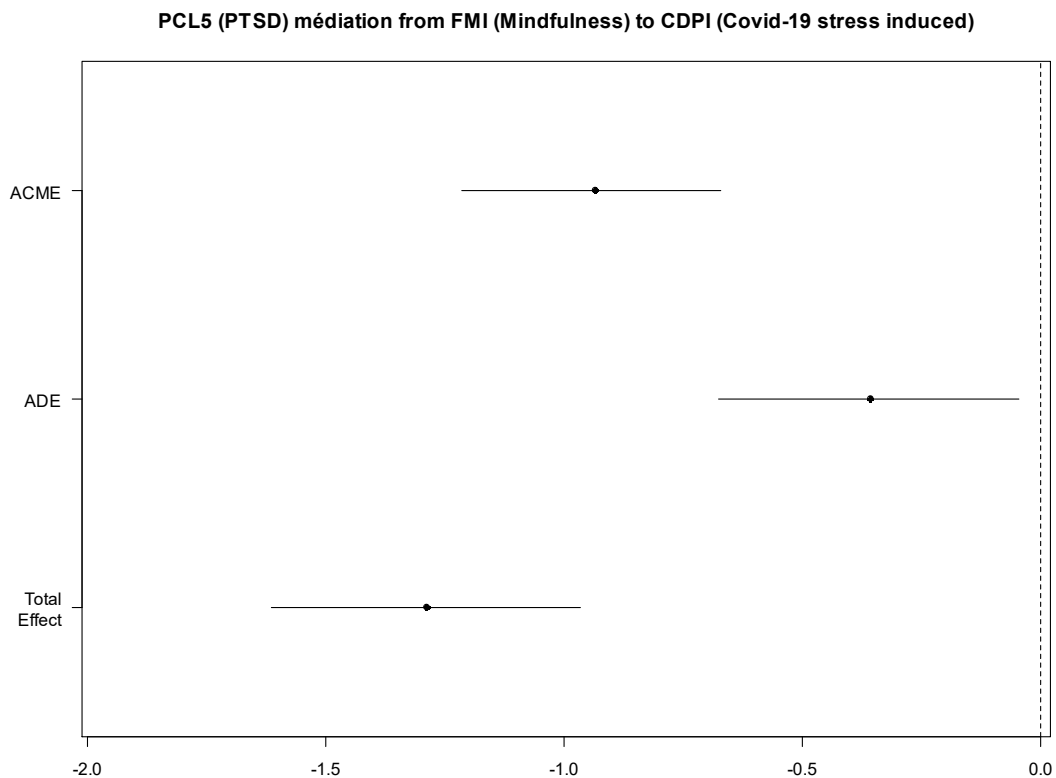
	Pearsons'r	p
<b>PCL-5</b>	0,77	<0,001
<b>FMI</b>	-0,59	<0,001
<b>Social support</b>	-0,28	0,002

### 8.3.2.3.3 Multivariate analysis

In the multivariate model, CPDI is strongly associated with PCL-5 ( $p < 0,001$ ) after adjustment for FMI and social support scores. CPDI and FMI are significantly associated ( $p = 0,05$ ) which is not the case for CPDI and the social support score ( $p = 0,89$ ).

### 8.3.2.3.4 Mediation analysis

PTSD score is a strong mediator of the relation between Mindfulness and COVID-19 stress (Figure 22). Mindfulness is protective against COVID-19 crisis-induced stress but the protection is jeopardised by the presence of PTSD.



**Figure 22 : PCL-5 (PTSD) mediation of FMI (Mindfulness) to CDPI (COVID-19 stress induced score)**

ACME : Average Causal Mediated Effect ; ADE : Average Direct Effect

### 8.3.2.4 Conclusion

CPDI is significantly associated positively with PCL-5 and negatively with FMI scores. PCL-5 has a mediating role in the relationship between CDPI and FMI. Confinement might help reducing hyperarousal and avoidance symptoms of PTSD. But the anxiety produced by the COVID-19 itself or to its social consequences is more deleterious. Tertiary prevention of TSPT should include a closer follow up of patients with TSPT during any external global crisis.



## **9 PERSPECTIVES EN PSYCHIATRIE COMPUTATIONNELLE**

### **9.1 INTRODUCTION**

Notre objectif principal est de montrer une forte association entre la pleine conscience et le TSPT afin de promouvoir la mise en place de programme de prévention du TSPT incluant la pleine conscience. Nous avons écarté les aspects prédictifs de notre démarche. La raison principale est qu'une fois passé le traumatisme, le meilleur prédicteur du score de PCL-5 à un temps donné est le score PCL-5 au temps précédent.

Néanmoins, la modélisation prédictive a deux intérêts. Un intérêt de santé publique pour modéliser l'impact sur la population générale d'un évènement ou d'une politique de prévention. Un intérêt au niveau individuel, car elle permet de calculer la probabilité qu'un individu se situe au-dessus d'un certain seuil symptomatique à un moment donné. Nous explorons deux voies de la psychiatrie computationnelle pour de futures recherches. En premier, nous modélisons le TSPT grâce au paradigme bayésien du cerveau. En second nous définissons un modèle stochastique pour décrire l'évolution du score de PCL-5. Ce modèle permet de définir une probabilité d'être malade aux niveaux de l'individu et de la population générale.

### **9.2 MODÈLES BAYÉSIENS**

#### **9.2.1 Théorie**

##### **9.2.1.1 Introduction**

De nombreuses recherches récentes s'appuient sur la théorie bayésienne de l'inférence pour décrire un certain nombre de phénomènes aussi divers et variés que la perception visuelle, les hallucinations, la prise de décision, l'apprentissage, le traitement du langage et certains modes de trouble de l'humeur (293). Même si la théorie bayésienne ne prétend pas présenter une loi générale du fonctionnement cérébral, elle apporte aujourd'hui un cadre théorique ouvrant la porte vers des schémas descriptifs avancés (294). Le monde d'incertitudes dans lequel nous vivons oblige notre cerveau à appréhender le risque de son environnement de manière efficace. Pour traiter la quantité importante d'informations reçues par les systèmes sensoriels, le cerveau fait des raccourcis pour interpréter le monde qui l'entoure (295). Le cerveau construit

en permanence non pas un monde réel mais un monde vraisemblable. Pour ce faire, il a des « a priori » qui lui permettent de reconstruire son environnement avec un minimum d'informations. Des boucles de rétrocontrôle lui permettent d'affiner son monde vraisemblable grâce au flux d'afférences sensorielles.

### **9.2.1.2 La confrontation du sujet à la menace perçue à travers le prisme bayésien**

La survie des individus dans un environnement changeant impose une capacité d'ajustement sans cesse renouvelée. Cette capacité d'ajustement, débordée ou pas, peut être décortiquée à travers le prisme bayésien. Le traumatisme pourrait être appréhendé comme l'écart entre ce qui est attendu et ce qui se passe. Le cerveau ajuste ensuite sa vision du monde a priori qui devient évidemment plus dangereux. L'environnement est alors interprété avec cet « a priori ». La résilience pourrait être définie par la capacité du cerveau à adapter son « a priori » dans un environnement sans traumatisme. Elle serait une mesure de la flexibilité cérébrale et de sa capacité à revenir à un « a priori » proche de celui d'avant le traumatisme.

Dans le cas d'une menace modeste et diffuse, le stress laisse place à des phénomènes adaptatifs ne changeant pas les « a priori » du sujet. Si la menace est plus précise, le stress est régulé et l'individu développe des mécanismes d'ajustement marginaux et continus de sa vision du monde. Si la menace est intense et vitale, le stress s'accompagne de réactions comportementales et surtout possiblement d'un changement complet du monde « a priori » et donc du fonctionnement de l'individu. Les inférences qu'il fera sur la base de stimuli sensoriels seront radicalement changées.

La pathologie psychiatrique, le TSPT, prend naissance dans ce changement radical discontinu du monde « a priori » et l'incapacité du cerveau à revenir rapidement à un « a priori » proche de celui avant l'attentat.

### **9.2.1.3 Mathématiques**

Le révérend Thomas Bayes, théologien et mathématicien décrit les probabilités conditionnelles grâce à une formule qui porte son nom.

$$P(A \text{ et } B) = P(A|B) \times P(B) = P(B|A) \times P(A)$$

$$\text{Autrement écrit : } P(A|B) = P(B|A) p(A) / P(B)$$

La probabilité de A sachant B est égale à la probabilité de A indépendamment de B, multipliée

par la probabilité de B si A se produit, divisée par la probabilité de B indépendamment de A.

A et B sont en fait symétriques dans la formule.  $P(A)$  est appelé probabilité a priori même si elle n'est pas indépendante du passé. Nous développerons ce point largement lors du descriptif de notre modèle pour le TSPT. Il s'agit d'une probabilité a priori à un instant donné.  $P(B|A)$  est appelé vraisemblance de B.

Cette théorie permet de choisir entre deux modèles du monde ( $M1$  et  $M2$ ) étant donné un événement ( $E$ ).  $P(E|M1)/P(E|M2)$  est le rapport des vraisemblances. La règle de Bayes amène à maximiser la vraisemblance. Quel modèle explique le mieux et le plus simplement un événement ? Pour résumer, la logique pure est déductive et souvent réductrice, la logique de Bayes est inductive et permet d'apprécier des environnements complexes rapidement.

#### **9.2.1.4 Induction et apprentissage**

Les théories bayésiennes délivrent un paradigme expliquant la rapidité d'apprentissage des bébés (296). Avec une logique « dure » les enfants ne pourraient apprendre autant de mots en si peu de temps. Nous inférons régulièrement uniquement sur la base de quelques informations issues de notre environnement. Corrélation et relation causales ne sont pas synonymes, mais notre cerveau, pour être économique et efficace, utilise de manière innée ce raccourci (294). Le sujet traverse un événement tragique et en tire les conséquences sur sa vision du monde a priori. La formule de Bayes permet d'expliquer de manière simple comment les a priori sur le monde peuvent influencer sur l'interprétation de l'environnement et la peur apprise qu'il peut provoquer.

#### **9.2.1.5 Cerveaux statisticien, inférence visuelle et interprétation du monde**

Hermann Von Helmholtz (Traité d'optique physiologique) explique que les perceptions, informations afférentes, permettent grâce à nos attendus (notre monde « a priori ») de créer une conscience de ce qui est vu. Ce que notre cerveau et notre appareil visuel sont capables d'intégrer n'est qu'une infime partie de l'environnement. C'est pour cela qu'une tâche d'intégration au sens mathématique du terme est nécessaire. Ce phénomène se déroule en continu et permet d'adapter notre interprétation du monde qui nous entoure. Ainsi un patient atteint de TSPT peut inférer la présence de sang devant une tache visuelle rouge, puis par une



boucle de traitement corriger ou pas cette interprétation. Son monde « a priori » donne une vraisemblance plus grande au sang quand il voit rouge. La probabilité constatée objectivement dans son monde de tous les jours n'est plus intégrée. La confrontation permanente du monde inféré et du monde réel ne permet pas de corriger l'inférence initiale qui est objectivement fautive. Ce mécanisme de rétrocontrôle dysfonctionnerait chez les patients atteints de TSPT (297) (298). La vue n'est pas le seul sens auquel s'appliquent ces mécanismes. Le même raisonnement s'applique à une porte qui claque interprétée comme un coup de feu. L'environnement dans son ensemble exerce une influence sur l'interprétation du monde extérieur. Pour une victime des attentats du Bataclan, l'interprétation d'une tache rouge ou d'un bruit de porte qui claque ne sera pas la même le matin ou le soir, à Paris ou en vacances dans les Alpes. Les niveaux d'interprétations sont multiples et enchevêtrés (notion de vraisemblance). Le comportement d'évitement peut être interprété comme un comportement adaptatif minimisant les dysfonctionnements bayésiens.

#### **9.2.1.6 Cerveau prédictif**

Le modèle bayésien permet aussi de décrire non seulement un cerveau interprétatif mais aussi un cerveau prédictif. À partir d'informations, le cerveau interprète et serait en mesure de produire une prédiction sur l'évolution du monde et des futures entrées sensorielles, un codage prédictif (297). Le cerveau intégrerait à cette occasion la notion de surprise ou de consolidation par rapport aux nouvelles entrées sensorielles. Ce modèle prédictif est décrit de longue date et indépendamment des théories bayésiennes (Von Helmholtz par exemple). Il entre cependant parfaitement dans la description bayésienne. Comme le fait remarquer Stanislas Dehaene dans son cours au Collège de France « *la maximisation de la vraisemblance d'un modèle des entrées sensorielles est équivalente à la minimisation de l'erreur de prédiction sur ces entrées.* »

#### **9.2.1.7 Modèle bayésien de l'interaction pleine conscience et TSPT : apport dans la prévention du TSPT**

Nous avons vu dans nos précédentes études combien le rôle de la pleine conscience est central dans la physiopathologie du TSPT. Certains auteurs proposent une modélisation de la pleine conscience par le prisme du cerveau bayésien (299). L'exercice de pleine conscience demande une acceptation des sensations sans vouloir en changer, sans vouloir juger, en toute équanimité. Cette acceptation sans jugement diminuerait l'influence (ou la probabilité) des « a priori » du cerveau bayésien. L'attention portée à l'instant présent augmenterait le rétro

contrôle bayésien (et sa qualité) et l'influence « top down » des informations à intégrer.

### **9.2.1.8 Conclusion**

Au total les modèles bayésiens livrent un paradigme séduisant pour décrire la physiopathologie du TSPT (300) et l'apport de la pleine conscience à l'amélioration clinique des patients.

### **9.2.2 Plan expérimental possible**

Comment pouvons-nous apporter des éléments de preuves pour corroborer ce paradigme bayésien ?

Nous proposons :

- De modéliser le monde en 7 modalités, de « ultra-sûr » à « ultra-dangereux » (Chaque sujet a une distribution de probabilité de monde « a priori » qui lui est propre.) ;
- De découper le temps en périodes mensuelles.

À chaque mois, la formule de Bayes s'applique pour déterminer la nouvelle distribution de probabilités.

La probabilité a priori d'être dans un monde dangereux ce mois-ci est égale à la probabilité d'être dans un monde dangereux « a priori » en intégrant les événements du mois écoulé.

Cela permet de définir une suite de mondes « a priori ».

Les sujets souffrant d'un TSPT seraient ceux dont la convergence vers un retour à un monde « a priori » d'avant le trauma serait trop lente, voire tendrait vers un « a priori » totalement différent. Cela dépend bien entendu de ce qui est vécu chaque mois.

Les paramètres du modèle sont :

- Les probabilités a priori de la dangerosité du monde (issu d'un groupe contrôle) ;
- Les probabilités de l'événement traumatique ou des journées sans trauma sachant la probabilité de dangerosité du monde dans lequel je vis ;
- Les probabilités de l'événement traumatique ou des journées sans trauma indépendamment de mon monde « a priori ».

Nous pouvons fixer les paramètres d'un modèle respectant l'évolution de la PCL-5 dans notre cohorte, mais le manque d'un groupe contrôle ne nous a pas permis de valider ce modèle, théoriquement acceptable. De plus, le nombre de paramètres étant plus grand que le nombre

des hypothèses, le modèle est donc difficile à contredire.

## 9.3 MODÈLE LOGNORMAL APPLIQUÉ À LA PCL-5

### 9.3.1 Théorie des actifs financiers

Les rendements d'actifs financiers risqués sont souvent modélisés avec une distribution lognormale des rendements journaliers.

Deux hypothèses sous-jacentes au modèle sont :

- L'indépendance d'un rendement par rapport à un autre ;
- Tous les rendements suivent la même loi.

Cette modélisation permet d'écrire l'espérance mathématique d'un cours d'actif en fonction du taux d'intérêt et de la volatilité. La volatilité représente l'écart type des rendements et permet de simuler l'aléa dans l'évolution d'un actif.

$$dS/S = rdt + \sigma dW(t). \quad W(t) = N(0,1).$$

Après intégration, on obtient l'espérance d'un actif :  $\mu = r - \sigma^2/2$ ,  $S(T) = S_0 \exp((r - \sigma^2/2)T + \sigma \sqrt{T}Z)$ .

Cette espérance permet le calcul de prix de produits assurantiels (options), ainsi que de leurs dérivées premières en fonction du temps.

### 9.3.2 Application à la PCL-5

Modéliser le TSPT en temps réel est une gageure, mais permettrait de mieux appréhender la pathologie et surtout d'adapter la prise en charge. Une étude a analysé cette variation quotidienne des symptômes du TSPT et a constaté un cycle hebdomadaire avec une atténuation des symptômes pendant le week-end (301).

Les modèles utilisés en mathématiques financières permettent de modéliser correctement l'évolution de la PCL-5. La volatilité représente la part d'incertitude dans l'évolution.

Nous avons constaté que la PCL-5 en moyenne diminuait régulièrement dans le temps. Ce qui peut nous donner un taux moyen d'amélioration. Par contre tous les individus n'évoluent pas de la même manière et chaque individu peut être caractérisé par sa volatilité. Cette volatilité pourrait dépendre des facteurs associés au TSPT. Une fois le score de PCL-5 modélisé, nous pouvons calculer par exemple la probabilité pour un individu d'être au-dessus du seuil diagnostic de 33 dans un an. Ces outils sont utiles en santé publique. Pour les prises en charge

individuelles, le modèle permet de connaître la probabilité de « ne pas bien se porter dans un mois ».

### **9.3.3 Paradigme expérimental**

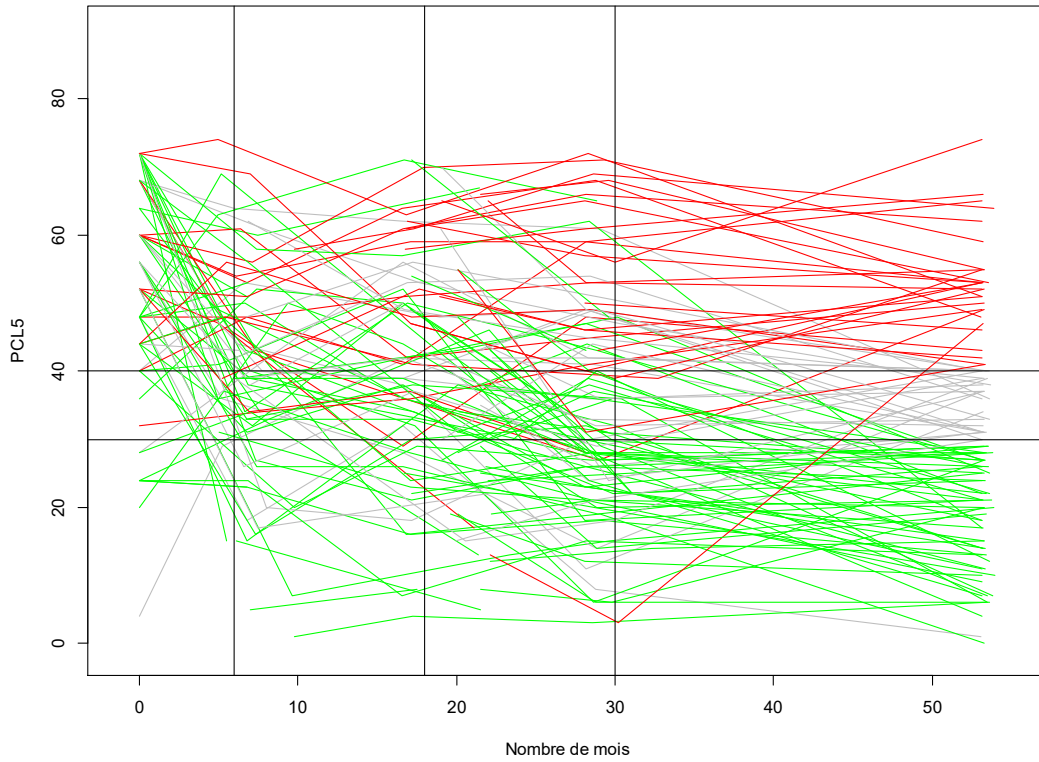
Pour montrer l'efficacité de ce modèle, un recueil régulier de la PCL-5 doit être mis en place. Il permet d'extraire une volatilité à chaque individu. Le taux de base d'évolution en fonction du temps peut être extrait des données de la cohorte BV13. Un correctif de ce taux dépend des facteurs de risque de chaque individu. La volatilité dépend de l'ampleur et de la variabilité des facteurs de risque.

Cette modélisation permet, une fois le calibrage fait, d'estimer :

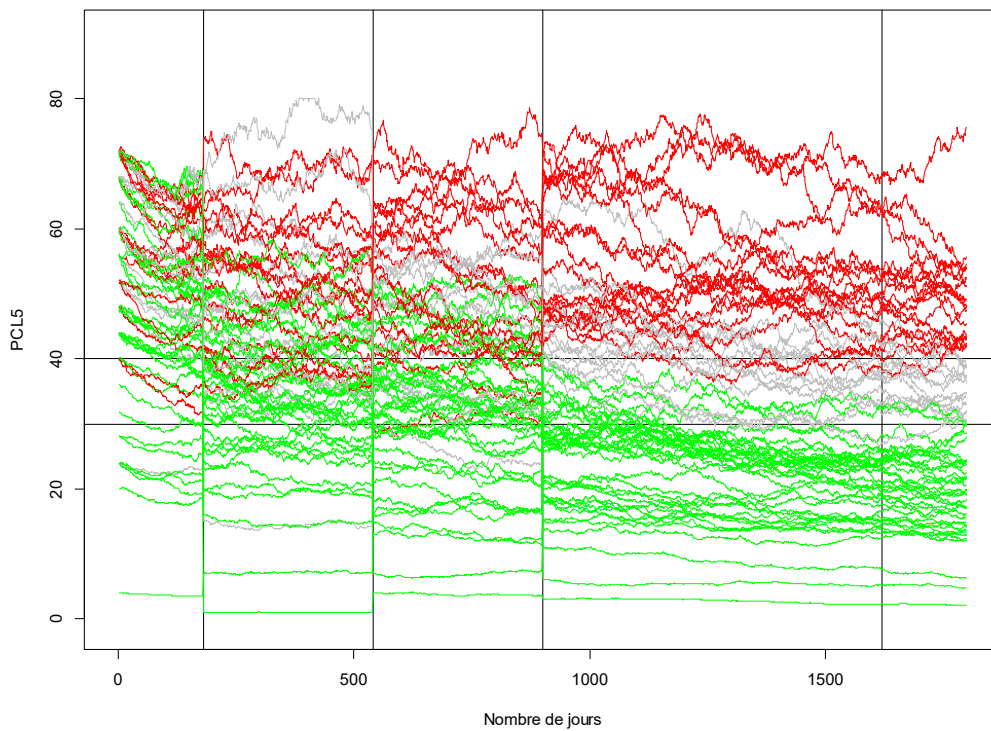
- La probabilité d'un individu de dépasser un seuil donné à un moment donné et
- L'évolution d'une population de victimes de traumatisme.

Nous avons modélisé (méthode de Monte Carlo) le score PCL-5 sur notre cohorte en suivant cette méthodologie et avons abouti à des courbes semblables à la réalité, mais montrant encore des différences significatives avec la réalité constatée (Figures 23 et 24).

Nous devons à ce stade choisir une distance permettant de mesurer la précision du modèle. Nous optimiserons ensuite les paramètres afin de minimiser la distance sur les 3 premières phases entre le modèle et la réalité puis nous testerons le modèle sur la phase 4.



**Figure 23 : Trajectoires sur 54 mois de la PCL-5 sur la cohorte (133 sujets)**



**Figure 24 : Trajectoires sur 54 mois de la PCL-5 simulées (133 simulations, méthode de Monte Carlo)**

## 10 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

### 10.1 POINTS CLÉS

#### 10.1.1 Prévalence du TSPT

La prévalence de TSPT observée six mois après les attentats du 13 novembre est très élevée (74 %), au-dessus des prévalences retrouvées dans la littérature (12). L'intensité de l'attaque et la surprise expliquent probablement l'effet sur cette population peu préparée à ce type de situation. Nos résultats sont d'autant plus fiables que le trauma initial est rigoureusement le même pour tous les sujets. Tous étaient dans l'enceinte du Bataclan au moment de l'attaque, tous sont des victimes directes. Nous avons estimé que 87 % des sujets ont souffert d'un TSA sévère. La prévalence du TSPT dans notre cohorte diminue avec le temps régulièrement mais lentement. Elle est encore importante après 54 mois avec 42 % des sujets encore atteints malgré une prise en charge exhaustive. En effet, 54 mois après les faits, 98 % des malades ont bénéficié d'un traitement. Chaque type de traumatisme produit des effets différents (302). Prévenir l'apparition du TSPT suite à ce type de trauma (agression de type militaire, dans un contexte civil festif) qui pourrait malheureusement se reproduire est un problème de santé publique.

#### 10.1.2 Du TSA au TSPT

Le TSA est un facteur de risque du TSPT ( $RR=2,3$ ,  $p=0,0015$ ) retrouvé dans notre étude six mois après les événements. La corrélation entre le score de la PCL-5 et le score de TSA montre un lien significatif et important ( $r=0,5$ ,  $p<0,001$ ). Cette association forte n'est plus significative après six mois, après ajustement par les autres variables d'intérêt. Les manuels de psychiatrie et les classifications posent une limite à un mois pour le passage d'un TSA à un TSPT. Nous émettons l'hypothèse que cette limite pourrait dépendre du stress initial. Il paraît assez naturel qu'un stress important soit plus long à « digérer ». Se laisser alors un peu plus de temps pour poser le diagnostic d'une maladie chronique semble raisonnable. L'association retrouvée entre PCL-5 et sexe à six mois pourrait avoir comme facteur confondant la présence d'un stress aigu important. Les femmes seraient alors plus sensibles au stress aigu mais n'auraient pas plus de risque que les hommes au long cours. Concluons que le TSA et le TSPT sont bien deux entités distinctes mais que l'intervalle libre entre les deux est variable, allant d'un à plusieurs mois. Un

dépistage précoce du TSA n'en demeure pas moins essentiel et la question d'un traitement prophylactique préventif de la survenue d'un TSPT toujours d'actualité. Le lien entre les deux formes pathologiques que sont le TSA et le TSPT pose la question de la vulnérabilité révélée par l'exposition au stress. Cette notion de vulnérabilité doit s'appréhender avec les concepts de résistance (capacité d'un individu à ne pas développer de TSA lors de l'exposition à un agresseur) et de résilience (capacité d'un individu à se remettre d'un traumatisme, etc.). La disposition de pleine conscience peut être bénéfique à chacun de ses deux niveaux.

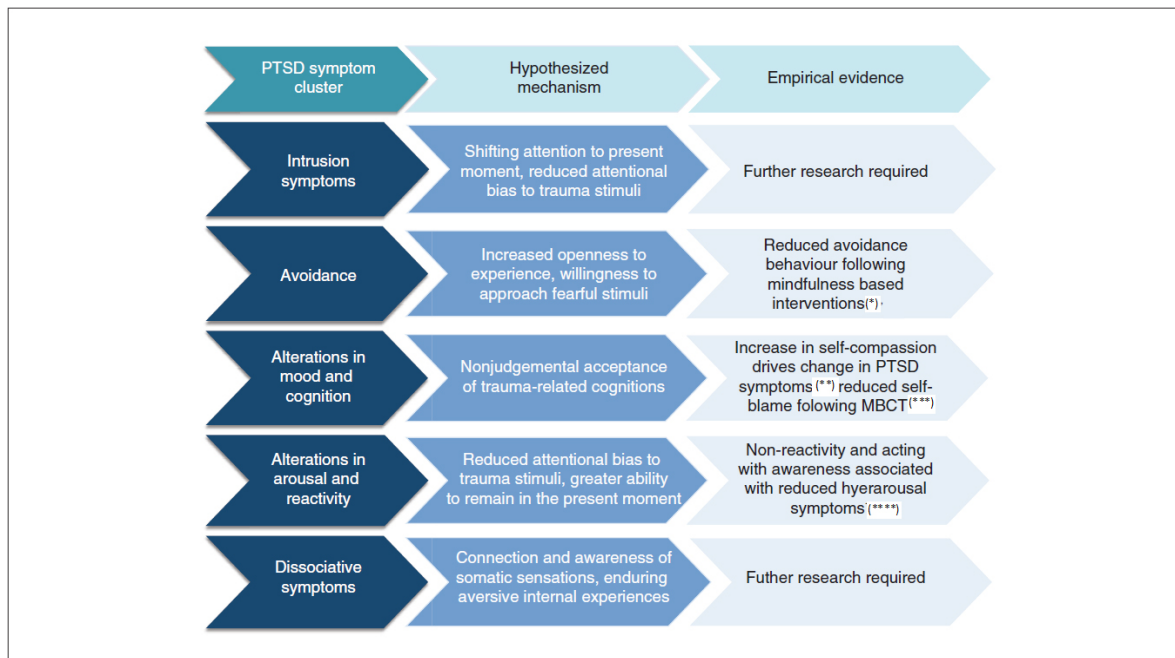
### **10.1.3 Pleine conscience**

Dans le cadre des attentats du 13 novembre, dans notre cohorte, la disposition de pleine conscience est un facteur protecteur du TSPT. Elle est aussi négativement corrélée à l'intensité de la symptomatologie du TSPT. Ce résultat est stable dans le temps, de six mois à 54 mois. La pleine conscience joue aussi un rôle protecteur contre les nouveaux stressors exogènes (crise sanitaire de la COVID-19).

Dans notre sous-cohorte DiveHope, nous avons montré que cette disposition de pleine conscience pouvait être infléchie positivement par une pratique de plongée en pleine conscience. Cet infléchissement ne perdure pas dans le temps. Un entraînement régulier à la méditation est probablement nécessaire pour maintenir l'amélioration. Dans la cohorte BV13, dont les sujets n'ont pas ou peu pratiqué la méditation, le score de disposition de pleine conscience est stable.

Que la pleine conscience soit un trait de caractère (personnalité) ou une compétence (comportement de santé salutogénique) importe peu tant que l'on peut améliorer cette caractéristique par un entraînement s'inscrivant dans la durée. Retenons que la disposition de pleine conscience protège contre le TSPT et qu'un infléchissement de cette dernière est possible.

Boyd et al. détaillent les possibles mécanismes expliquant les bénéfices de la pleine conscience sur le TSPT en partant de 5 clusters de symptômes (113) (figure 25).



Hypothesized mechanisms by which mindfulness-based approaches may target posttraumatic stress disorder (PTSD) symptom clusters along with current evidence and indication of where further research is required. MBCT = mindfulness-based cognitive therapy.

**Figure 25 : Mécanismes de la pleine conscience sur le TSPT**

(\*)(303)(99) (\*\*) (98) (\*\*\*) (99) (\*\*\*\*) (103)

En miroir du travail de Boyd et al., analysons les attitudes fondatrices de la pleine conscience. L'ouverture aux sensations corporelles par la méditation permet d'appréhender le monde sans influence traumatique passée. Détaillons en reprenant les « attitudes qui fondent la pratique de la pleine conscience » selon Kabat Zinn.

**Le non-jugement :** Cette disposition permet de mieux voir les choses comme elles sont en réalité plutôt que déformés par nos lentilles. Cela limite les réactions automatiques qui caractérisent le TSPT.

**La patience** est une forme d'indulgence avec soi-même. Cette sagesse permet de mieux appréhender le processus de guérison, d'admettre que la baisse de la symptomatologie ne sera pas immédiate. Elle aide à persister dans la pratique de la pleine conscience.

**L'esprit du débutant :** l'entraînement au présent aide à oublier notre bagage (traumatique pour le TSPT) et à revenir non pas sur ce que nous savons mais sur ce que nous découvrons.

**La confiance :** celle dans le processus qui est un constant cheminement personnel. Cette confiance permet de progresser pas à pas sans précipitation et de continuer tranquillement. La confiance permet d'atténuer le syndrome d'évitement. Plus la peine d'éviter une situation si nous avons confiance. La confiance permet aussi d'accueillir les informations telles qu'elles sont



avec le moins d'interprétation possible.

**L'effort sans effort** : l'effort d'être soi, seulement soi, pleinement soi. Ne rien faire mais sans compromis. Il faut être attentif sans avoir d'objectif de but à atteindre. Il ne s'agit pas de méditer pour guérir mais de méditer sans autre objet que d'être présent. Le reste suivra.

**L'acceptation** : accepter le présent tel quel sans jugement sans le repousser permet aux sujets souffrant de TSPT d'absorber et d'intégrer les souvenirs traumatiques par cette acceptation de leur présence, acceptation sans jugement des sensations corporelles liées à ces souvenirs. Accepter n'est pas se résigner, juste avoir une vision claire de la situation.

**Le lâcher prise** : pour être efficace, il faut savoir abandonner la lutte et juste observer avec équanimité toutes nos sensations physiques.

**Au total, l'amélioration de la disposition de pleine conscience permet de faire évoluer notre homéostasie émotionnelle vers une stabilité plus grande, vers une plus grande équanimité et ainsi lutte sans effort mais dans la durée contre le TSPT.**

#### **10.1.4 Autres facteurs de risque**

##### **10.1.4.1 Situation familiale et entourage au sens large**

Le soutien social est protecteur au long cours. De manière générale, tous les éléments créant un cadre soutenant diminuent le risque de développer un TSPT (304). La pleine conscience est un soutien endogène en synergie avec le soutien social, soutien exogène.

##### **10.1.4.2 Dissociation**

La dissociation recouvre une symptomatologie variée. Elle comprend trois clusters de symptomatologie : la dépersonnalisation, la déréalisation et l'amnésie dissociative. Certaines études, plutôt majoritaires, la décrivent comme un facteur de risque du TSPT. Elle n'est pas systématiquement définie de la même manière, ce qui pourrait expliquer ces résultats non concordants. Dans notre cohorte, la dissociation est associée à la symptomatologie du TSPT, mais pas de manière systématique, et uniquement à 30 mois de manière significative (tendance à 18 mois,  $p=0,09$ ). Ceci étant, contrairement à nos résultats initiaux, elle semble un marqueur de risque péri-traumatique plus solide que le stress aigu. Une dissociation complète semble augmenter les risques d'apparition d'un TSPT.

La dissociation regroupe une symptomatologie hétérogène. Il est possible que seuls certains

aspects en soient délétères.

#### **10.1.4.3 Niveau d'études**

Un niveau d'études élevé semble permettre un TSA plus léger et paraît protecteur à six mois. Nous n'avancons pas d'hypothèses pour expliquer nos résultats, au regard des données dont nous disposons. Un lien entre le QI, les capacités cognitives et le TSPT est décrit (302) (305) mais le QI et les capacités cognitives ne sont pas équivalents au niveau d'études.

#### **10.1.4.4 Genre**

Le sexe féminin n'est associé avec le score de PCL-5 de manière significative qu'à six mois. Nous émettons l'hypothèse qu'à six mois, nous sommes encore au stade du TSA, expliquant pourquoi, par la suite, le risque du genre féminin disparaît des radars statistiques. La recherche d'antécédents d'agression sexuelle, souvent mentionnée comme un facteur confondant, n'est pas effectuée dans l'étude.

#### **10.1.4.5 Antécédents psychiatriques et traumatiques**

Un facteur de risque communément admis, mais non retrouvé dans notre étude, est l'existence d'antécédent(s) psychiatrique(s). La question posée (« Aviez-vous déjà été pris en charge psychologiquement par un professionnel de santé avant le 13 novembre 2015 ? ») n'est pas assez précise et explique probablement en partie ce fait. La réponse « oui » englobe plus que les pathologies psychiatriques, ce qui expliquerait la prévalence un peu élevée de 28 %. Par ailleurs, l'intensité de la menace est telle que la confrontation induit une modification radicale du fonctionnement du sujet susceptible de diminuer l'influence des antécédents psychiatriques.

Les scores de PCL-5 sont en tendance différents en univariés (ANOVA) à six mois ( $p=0,06$ ). Le score moyen est naturellement plus élevé pour le groupe ayant déclaré un antécédent traumatique préexistant (38,1 versus 45,4). Ce résultat de taille d'effet faible ne correspond pas aux éléments de littérature retrouvés sur le sujet. Le TSPT se déclencherait-il après avoir dépassé un seuil de traumatisme aigu, en une fois ou en plusieurs fois ? L'antécédent traumatique ou plutôt l'accumulation d'un stock traumatique pourrait, selon sa nature, sa temporalité et sa prise en charge, faire le lit d'une vulnérabilité au TSPT en présence d'un nouveau trauma. Nous émettons l'hypothèse que la confrontation traumatique est à ce point massive qu'elle en efface le poids d'un éventuel passé traumatique.



## 10.2 CONCLUSION

Les circonstances dramatiques du 13 novembre 2015 poussent le monde médical à mieux comprendre le risque d'émergence du TSPT dans ce cadre malheureusement persistant de menace terroriste. Il existe une littérature abondante sur le TSPT dont souffrent certains vétérans, mais peu d'études sur les situations de stress militaire (utilisation d'armes automatiques pour tuer massivement) en milieu civil sur un territoire en temps de paix.

Notre travail établit que :

1. La prévalence du TSPT pour des événements terroristes meurtriers est très élevée et le reste sur une longue période (74 % à six mois et 42 % à 54 mois) malgré un traitement a priori bien mené ;
2. La pleine conscience est le facteur le plus fortement associé au TSPT, et ce de six mois à 54 mois. Cela n'avait jamais été démontré dans ce cadre sur une période aussi longue ;
3. La mise en place d'un cadre contenant et soutenant diminue probablement l'intensité des symptômes. Les différents traitements administrés contribuent à ce cadre et apportent tous au moins un soutien psychologique à mettre en synergie avec le soutien social et la pleine conscience.

Il ouvre la voie vers des essais thérapeutiques de prévention incluant des pratiques de méditation en pleine conscience.

Notre travail s'appuie sur des classifications, des scores, des calculs plus ou moins savants, mais force est de constater que ce qui compte le plus reste le sujet, son histoire et la manière dont le traumatisme s'inscrit dans cette dernière. L'histoire du sujet avant le traumatisme, l'histoire pendant le traumatisme et l'histoire après. Bien sûr, les classifications sont nécessaires, bien sûr, les calculs éclairent, mais ils ne doivent surtout pas nous éloigner du patient. Sa prise en charge, de la même manière, doit intégrer toutes les armes thérapeutiques, sans dogme, pour créer le cadre le plus soutenant possible.



### 10.3 PERSPECTIVES

La prise en charge des patients présents dans l'enceinte du Bataclan a été bonne. Sur le plan somatique bien sûr, mais aussi sur le plan psychiatrique. Le dispositif s'est rapidement adapté et a montré une bonne résilience face à l'inattendu (214). Les mots employés par les victimes pour décrire leur prise en charge psychiatrique témoignent de la diversité des moyens mis en œuvre.

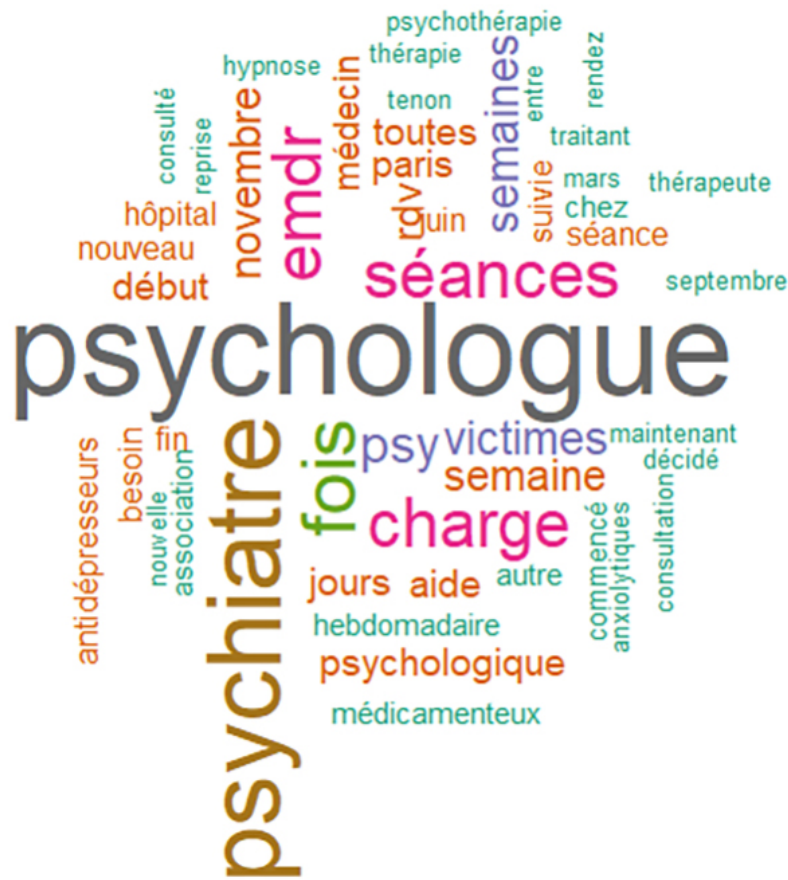


Figure 26 : Nuage de mots utilisés pour décrire la prise en charge psychiatrique

L'ampleur du travail accompli par les équipes soignantes a permis une amélioration nette de la situation en termes de santé publique. Après 54 mois, 98 % des sujets souffrant d'un TSPT ont bénéficié d'un traitement spécifique a priori adapté, administré par un psychologue ou un psychiatre. Pour autant, après 54 mois, il reste 42 % de victimes directes des attentats terroristes souffrant d'un TSPT. On constate en même temps que très peu de victimes mentionnent la méditation pour décrire leur prise en charge psychiatrique (figure 26).

Comment alors les résultats de ce travail de thèse peuvent-ils changer ou plutôt infléchir l'orchestration de ces prises en charge à l'avenir ? Bien sûr, la méditation doit prendre une place plus importante. Les programmes de type MBSR et MBCT développent la disposition de pleine conscience chez les patients les plus à risque et peuvent s'adapter à ces situations de trauma. Cela ne suffit probablement pas. Toutes les ressources du patient doivent être développées en même temps grâce à un travail régulier et long sur l'environnement intérieur et extérieur des victimes. La disposition de pleine conscience est le reflet de la maîtrise de son environnement endogène propre, intime, au sens physique du terme. L'environnement exogène ensuite se décline sous tous ces aspects : médical, familial, amical et professionnel. La synergie de la pleine conscience et de l'environnement exogène profite du temps pour amplifier ses bénéfices. La vraie leçon de ce travail est là. Méditer une semaine ou faire un programme de quelques mois de pleine conscience est vain si cela ne s'inscrit dans un projet au long cours, conscient au sens physique du terme, de reconstruction d'un environnement positif durable. La mission du thérapeute consiste à mettre en place les conditions de cette entreprise en optimisant, dans le temps, les ressources internes et externes de ses patients.

*...Le temps libre que je cultive hors de l'écriture m'est précieux : quand je ne fais rien, je sais que mon cerveau scanne le moindre détail avec attention. Disposer de temps permet d'être attentif, de réfléchir aux choses essentielles de la vie, et le temps à perdre dans ces cas-là nous enrichit de manière considérable. Ne rien faire, c'est réparer, gagner une autonomie intellectuelle, manuelle, etc. C'est une forme d'indépendance de l'usage du monde, une arme fatale, qui change le rapport aux autres. Jean-Paul Dubois.*

# **11 ANNEXES**

## **11.1 ANNEXE I : DSM-5**

### **11.1.1 Critère du TSPT**

#### **Critère A**

Exposition à la mort effective ou à une menace de mort, à une blessure grave ou à des violences sexuelles.

#### **Critère B**

Présences de symptômes envahissants de types :

- Reviviscences accompagnées de détresse psychique ;
- Cauchemars liés à l'événement ;
- Réactions dissociatives pendant lesquelles le sujet réagit ou se sent comme s'il revivait l'événement traumatisant ;
- Sentiment de détresse psychique ;
- Réaction physiologique marquée lors de l'exposition à des indices internes ou externes de la scène traumatisante.

#### **Critère C**

Syndrome d'évitement des pensées ou des stimuli pouvant rappeler l'événement traumatisant.

#### **Critère D**

Altérations négatives des cognitions et de l'humeur.

#### **Critère E**

Altération du niveau d'éveil incluant les troubles du sommeil, l'hypervigilance et l'irritabilité.

#### **Critère F**

Durée des symptômes supérieure à un mois.

#### **Critère G**

Souffrance clinique significative ou altération du fonctionnement dans un domaine important



de la vie.

### **Critère H**

Non-imputabilité des troubles à une substance ou à une autre maladie.

Le type de TSPT peut être dissociatif (avec symptômes de déréalisation et/ou de dépersonnalisation).

Le type de TSPT peut être à "expression retardée" si la symptomatologie s'exprime plus de six mois après les événements.

## **11.1.2 Critères du TSA**

### **Critère A**

Exposition à la mort effective ou à une menace de mort, à une blessure grave ou à des violences sexuelles.

### **Critère B**

Présence de 9 ou plus des symptômes qui suivent.

#### **Symptômes envahissants**

1- Reviviscences.

2- Cauchemars.

3- Réactions dissociatives pendant lesquelles le sujet réagit ou se sent comme s'il revivait l'événement traumatisant.

4- Détresse psychique intense.

#### **Humeur négative**

5- Incapacité persistante d'éprouver des émotions positives.

#### **Symptômes dissociatifs**

6- Altération de la perception de la réalité, de son environnement ou de soi-même.

7- Incapacité de se rappeler un aspect important de l'événement traumatique.

#### **Syndrome d'évitement**

8- Efforts pour éviter les souvenirs et les pensées en relation avec l'événement traumatisant.

9- Efforts pour éviter les rappels externes réveillant des souvenirs de l'événement traumatisant.

### **Symptômes d'éveil**

10- Trouble du sommeil.

11- Irritabilité.

12- Hypervigilance.

13- Difficultés de concentration.

14- Réactions de sursaut exagérées.

### **Critère C**

Durée de 3 jours à un mois.

### **Critère D**

Souffrance clinique significative ou altération du fonctionnement dans un domaine important de la vie.

### **Critère E**

Non-imputabilité des troubles à une substance ou à une autre maladie.

## **11.2 ANNEXE II : BV13**

### **11.2.1 Questionnaire BV13**

#### **11.2.1.1 Introduction**

Chère Madame, cher Monsieur,

Vous avez accepté de participer à une étude dans le cadre des attentats du 13 novembre 2015 après avoir reçu une information détaillée sur cette dernière. Cette recherche est financée par le CNRS. Elle devrait nous permettre de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à l'apparition du Trouble de Stress Post-traumatique.

Vous devrez commencer par vous identifier grâce au code que nous vous avons communiqué. Il comporte 3 lettres et trois chiffres.

Veuillez trouver ensuite ci-dessous une liste de questions (92) auxquels nous vous remercions de répondre :

- 8 questions sur votre situation personnelle,
- 15 questions sur votre situation au moment des attentats et dans les jours qui ont suivi,
- 10 questions sur votre état psychique pendant les événements,
- 20 questions d'évaluation du Trouble de Stress Post-traumatique,
- 7 questions sur votre sommeil,
- 15 questions mesurant votre éventuel état anxio-dépressif,
- 3 questions sur votre style d'attachement,
- 14 questions sur votre état de pleine conscience de vous-même.

Lisez attentivement les instructions au début de chaque partie.

Au total, répondre à ce questionnaire prend entre 15 et 25 minutes.

Vous recevrez par mail un compte rendu de vos résultats dans les plus brefs délais.

Si vos réponses indiquent que votre état de santé nécessite une prise en charge par un professionnel de santé qui n'est pas en place, nous vous donnerons nos meilleurs conseils pour la mettre en place.

Encore une fois nous vous remercions de votre participation à cette étude.

Pour toute question ou demande d'information, veuillez nous contacter par mail : [ParisBV13@gmail.com](mailto:ParisBV13@gmail.com)

### 11.2.1.2 Situation Sociale

#### **- 8 questions sur votre situation personnelle :**

1- Âge :

| 18-25 | 26-35 | 36-45 | 46-55 | 56-65 |

2- Sexe :

| Féminin | Masculin |

3- Situation familiale :

| Célibataire sans enfant | Célibataire avec enfant(s) | En couple sans enfant |  
| En couple avec enfant(s) | autre |

4- Considérez-vous que votre entourage familial au sens large est bon et protecteur ?

| Oui | Oui, dans une certaine mesure | Non, pas vraiment | Non, pas du tout |

5- Considérez-vous que votre entourage amical est bon et protecteur ?

| Oui | Oui, dans une certaine mesure | Non, pas vraiment | Non, pas du tout |

6- Situation professionnelle :

| Étudiant | Agriculteur | Artisan | Profession libérale | Cadre (incluant les cadres de la fonction publique) | Employé (incluant les fonctionnaires non cadre) | Ouvrier | Sans emploi |

| Retraité | Autre |

7- Considérez-vous que votre situation professionnelle est satisfaisante et protectrice ?

| Oui | Oui, dans une certaine mesure | Non, pas vraiment | Non, pas du tout |

8- Niveau d'études :

| Non titulaire du BAC | Entre BAC et BAC +2 | Licence ou master 1 ou équivalent |

| Master 2 ou thèse ou équivalent | Autre |

### 11.2.1.3 Circonstances du traumatisme et TSA

#### **- 15 questions sur votre situation au moment des attentats et dans les jours qui ont suivi :**

1- Pourriez-vous nous indiquer où vous vous trouviez au moment des faits ?

| Au Bataclan | Au Petit Cambodge ou au Carillon | À La Belle Équipe | Au Comptoir Voltaire |  
| À Casa Nostra | Au stade de France | À La Bonne Bière | Autre

2- Pendant combien de temps êtes-vous resté(e) en contact avec le danger immédiat ?

| Moins de 10 minutes | Plus de 10 minutes | Plus d'une demi-heure | Plus d'une heure

3- Avez-vous été blessé(e) par arme à feu lors de l'attaque ?

| Oui | Non |

4- Avez-vous vu le(s) terroriste(s) pendant l'attaque ?

| Oui | Non |

5- Avez-vous perdu un proche pendant les événements ?

| Oui | Non |

6- Aviez-vous consommé de l'alcool dans les heures qui ont précédé les événements ?

| Non | Oui, 1 verre | Oui, 2 verres | Oui, plus de 2 verres |

7- Avez-vous eu des reviviscences des événements dans les jours qui les ont suivis sous quelques formes que cela soit (flash-back, cauchemars etc.) ?

| Oui, beaucoup | Oui | Oui, mais peu | Non |

8- Avez-vous eu, dans les jours qui ont suivi les événements des comportements ou des attitudes visant à éviter tout ce qui pouvait vous les rappeler ?

| Oui, beaucoup | Oui | Oui, mais peu | Non |

9- Avez-vous été plus irritable pendant les jours qui ont suivi les événements ?

| Oui, beaucoup plus | Oui | Oui, légèrement plus | Non |

10- Pendant les jours qui ont suivi les événements, étiez-vous dans un état d'hypervigilance ?

| Oui, en permanence | Oui | Oui, de temps en temps | Non |

11- Vous êtes vous senti (e) dans un état de détresse psychique, pendant les jours qui ont suivi les événements ?

| Oui, beaucoup | Oui | Oui, légèrement | Non |

12- Avez-vous souffert d'insomnie dans les jours qui ont suivi les événements ?

| Oui | Non |

13- Aviez-vous déjà subi un état de stress intense avant le 13 novembre 2015 ?

| Oui | Non |

14- Aviez-vous déjà été pris en charge psychologiquement par un professionnel de santé avant le 13 novembre 2015 ?

| Oui | Non |

15- Êtes-vous pris en charge psychologiquement par un professionnel de santé pour les attentats du 13 novembre ?

| Oui, avec traitement médicamenteux | Oui, sans traitement médicamenteux | Non |

#### **11.2.1.4 Dissociation péri-traumatique**

##### **- 10 questions sur votre état psychique pendant les événements :**

Pour ces 10 questions les réponses possibles sont :

| Pas du tout vrai | Un peu vrai | Plutôt vrai | Très vrai | Extrêmement vrai |

1- Il y a eu des moments où j'ai perdu le fil de ce qui se passait — j'étais complètement déconnecté (e) ou je me suis senti comme si je ne faisais pas partie de ce qui se passait.

2- Je me suis retrouvé (e) comme en « pilotage automatique » — j'ai réalisé plus tard que je m'étais mis (e) à faire des choses que je n'avais pas activement décidé de faire.

3- Ma perception du temps était changée — les choses avaient l'air de se dérouler au ralenti.

4- Ce qui se passait me semblait irréel, comme si j'étais dans un rêve, ou au cinéma, en train de jouer un rôle.

5- C'est comme si j'étais le ou la spectateur (trice) de ce qui m'arrivait, comme si je flottais au-dessus de la scène et l'observait de l'extérieur.

6- Il y a eu des moments où la perception que j'avais de mon corps était déformée ou modifiée. Je me sentais déconnecté (e) de mon propre corps, ou bien il me semblait plus grand ou plus petit que d'habitude.

7- J'avais l'impression que les choses qui arrivaient aux autres m'arrivaient à moi aussi — comme par exemple être en danger alors que je ne l'étais pas.

8- J'ai été surpris (e) de constater après coup que plusieurs choses s'étaient produites sans que je m'en rende compte, des choses que j'aurais habituellement remarquées.

9- J'étais confus (e) ; c'est-à-dire que par moments j'avais de la difficulté à comprendre ce qui se passait vraiment.

10- J'étais désorienté (e) ; c'est-à-dire que par moments j'étais incertain (e) de l'endroit où je me trouvais, ou de l'heure qu'il était.

#### **11.2.1.5 TSPT, échelle PCL-5**

##### **- 20 questions d'évaluation du Trouble de Stress Post-traumatique :**

À quel point avez-vous été perturbé(e) par les symptômes qui suivent.

Pour ces 20 questions les réponses possibles sont :

| PAS DU TOUT | UN PEU | PARFOIS | SOUVENT | TRÈS SOUVENT |

- 1- Être perturbé (e) par des souvenirs répétitifs, involontaires, et envahissants de l'expérience stressante.
- 2- Être perturbé (e) par des rêves répétitifs en relation avec cette expérience.
- 3- Brusquement agir ou sentir comme si l'expérience stressante se reproduisait (comme si vous étiez en train de le revivre).
- 4- Se sentir en détresse lorsque quelque chose vous rappelle l'expérience stressante.
- 5- Avoir des réactions physiques marquées lorsque quelque chose vous a rappelé l'expérience stressante (p. ex., battements de cœur, difficultés à respirer, sueurs).
- 6- Éviter des souvenirs, des pensées, ou des sentiments qui sont en lien avec votre expérience stressante.
- 7- Éviter des rappels externes de l'expérience stressante (p. ex., des personnes, des endroits, des conversations, des activités, des objets, ou des situations).
- 8- Avoir des difficultés à se souvenir de parties importantes de l'expérience stressante.
- 9- Avoir des croyances ou attentes négatives exagérées concernant soi-même, d'autres personnes, ou le monde (p. ex. : je suis mauvais, j'ai un problème sérieux, on ne peut faire confiance à personne, le monde entier est dangereux).
- 10- Se blâmer ou à blâmer d'autres personnes à propos de la cause ou des conséquences de l'expérience stressante.
- 11- Avoir des émotions négatives exagérées, comme la peur, l'horreur, la colère, la culpabilité, ou la honte.
- 12- Perte d'intérêt dans des activités qui habituellement vous faisaient plaisir.
- 13- Se sentir distant ou coupé (e) des autres personnes.
- 14- Difficulté d'éprouver des émotions positives (p. ex., incapacité d'éprouver de la joie ou des sentiments affectueux).
- 15- Agir de façon irritable, avec des crises de colère, ou de façon agressive.
- 16- Prendre des risques ou avoir un comportement qui peut nuire.

17- Être en état de super-alarme, sur la défensive, ou sur vos gardes.

18- Se sentir énervé (e) ou sursauter facilement.

19- Avoir des difficultés à vous concentrer.

20- Avoir des difficultés pour vous endormir ou rester endormi (e).

### **11.2.1.6 Sommeil**

#### **- 7 questions sur votre sommeil :**

1- Comment a évolué votre sommeil en termes de durée en moyenne ?

| Aucun changement | Gain | Perte inférieure à 1 heure par nuit |

| Perte entre 1 et 3 heures par nuit | Perte supérieure à 3 heures par nuit |

2- Comment a évolué votre sommeil en termes de qualité ?

| Aucun changement | Amélioration | Dégradation mineure | Dégradation moyenne |

| Dégradation importante |

3- Comment a évolué votre capacité à vous endormir sereinement ?

| Aucun changement | Amélioration | Dégradation mineure | Dégradation moyenne |

| Dégradation importante |

4- Comment a évolué votre capacité à vous maintenir endormi (e) pendant la nuit ?

| Aucun changement | Amélioration | Apparition de quelques réveils nocturnes intempestifs |

| Apparition de nombreux réveils nocturnes intempestifs |

| Déstructuration totale du sommeil depuis les événements |

5- Faîtes vous plus de cauchemars en moyenne qu'avant les événements ?

Non | Oui, un peu plus | Oui, beaucoup plus |

| Oui, tellement plus que j'ai peur d'aller me coucher

6- Souffrez-vous de réveils précoces ?

| Non | Oui mais j'en souffrais déjà avant les événements |

| Oui et ils sont apparus après les événements |

7- Prenez-vous un traitement pour dormir ?

| Oui | Non

### **11.2.1.7 HAD**

#### **- 14 questions mesurant votre éventuel état anxio-dépressif, 1 question en mesurant**



**l'évolution depuis les événements traumatiques (question 15) :**

1- Je me sens tendu (e) ou énervé (e).

| La plupart du temps | Souvent | De temps en temps | Jamais |

2- Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois.

| Oui, tout autant | Pas autant | Un peu seulement | Presque plus |

3- J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver.

| Oui, très nettement | Oui, mais ce n'est pas trop grave | Un peu, mais cela ne m'inquiète pas

| Pas du tout |

4- Je ris facilement et vois le bon côté des choses.

| Autant que par le passé | Plus autant qu'avant | Vraiment moins qu'avant | Plus du tout |

5. Je me fais du souci.

| Très souvent | Assez souvent | Occasionnellement | Très occasionnellement |

6. Je suis de bonne humeur.

| Jamais | Rarement | Assez souvent | La plupart du temps |

7- Je peux rester tranquillement assis (e) à ne rien faire et me sentir décontracté (e).

| Oui, quoiqu'il arrive | Oui, en général | Rarement | Jamais |

8- J'ai l'impression de fonctionner au ralenti.

| Presque toujours | Très souvent | Parfois | Jamais |

9- J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué.

| Jamais | Parfois | Assez souvent | Très souvent |

10- Je ne m'intéresse plus à mon apparence.

| Plus du tout | Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais |

| Il se peut que je n'y fasse plus autant attention | J'y prête autant attention que par le passé |

11- J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place.

| Oui, c'est tout à fait le cas | Un peu | Pas tellement | Pas du tout |

12- Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses.

| Autant qu'avant | Un peu moins qu'avant | Bien moins qu'avant | Presque jamais |

13- J'éprouve des sensations soudaines de panique.

| Vraiment très souvent | Assez souvent | Pas très souvent | Jamais |

14- Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision.

| Souvent | Parfois | Rarement | Très rarement |

15- Si vous aviez dû répondre avant les attentats à ces 14 dernières questions, celles liées à votre éventuel état anxio-dépressif, comment pensez-vous que vous auriez répondu ?

| Exactement de la même manière | Un peu différemment | Différemment |

|Très différemment | Complètement à l'opposé |

### **11.2.1.8 Attachement**

#### **- 3 questions sur votre style d'attachement,**

Nous présentons ci-dessous 3 énoncés avec lesquels vous pouvez être en accord ou en désaccord. Il s'agit d'évaluer les énoncés en vous demandant comment ils décrivent typiquement vos relations interpersonnelles en général. À l'aide de l'échelle de 1 à 7 ci-dessous, indiquez votre degré d'accord ou de désaccord avec chacun des énoncés en cochant le chiffre approprié à la droite des énoncés. Nous vous prions d'être ouvert et honnête dans vos réponses. L'échelle de sept points s'interprète comme suit.

1 correspond à : FORTEMENT EN DÉSACCORD

2 correspond à : EN DÉSACCORD

3 correspond à : LÉGÈREMENT EN DÉSACCORD

4 correspond à : NI EN DÉSACCORD NI EN ACCORD

5 correspond à : LÉGÈREMENT EN ACCORD

6 correspond à : EN ACCORD

7 correspond à : FORTEMENT EN ACCORD

1. J'arrive assez facilement à instaurer une intimité avec les gens. J'aime pouvoir compter sur eux et qu'ils puissent compter sur moi. Je n'ai pas souvent peur d'être abandonné et je ne crains pas qu'une personne devienne trop proche de moi.

2. Je suis un peu mal à l'aise dans les rapports d'intimité avec les gens. J'ai de la difficulté à leur faire totalement confiance et je ne me permets pas de compter sur eux. Je n'aime pas que les gens soient trop intimes avec moi. Mes partenaires aimeraient souvent que je me laisse aller à plus d'intimité que je n'en suis capable.

3. Je trouve que les gens hésitent trop à s'engager dans des rapports intimes. Je pense souvent que mon conjoint ne m'aime pas réellement ou qu'il me quittera. J'aimerais fusionner mon identité complètement avec l'autre et ce désir effraie souvent les gens.

### **11.2.1.9 Pleine conscience**

### **- 14 questions sur votre état de pleine conscience de vous-même**

Pour ces 10 questions, les réponses possibles sont :

| Presque jamais | Occasionnellement | Assez souvent | Presque toujours |

- 1- Je suis réceptif (ve) à ce que je vis dans le moment présent.
- 2- Je ressens mon corps dans les actes de la vie quotidienne (manger, cuisiner, parler, faire le ménage, .....).
- 3- Lorsque je réalise que je m'égare dans mes pensées, je reviens naturellement à ce que je suis en train de vivre dans le moment présent.
- 4- Je suis capable d'apprécier à sa juste valeur la personne que je suis.
- 5- Je prête attention à ce qui me fait agir dans mon quotidien.
- 6- Je regarde mes erreurs et difficultés sans les juger.
- 7- Je suis pleinement en lien avec ce que je vis dans le moment présent.
- 8- J'accepte les expériences désagréables.
- 9- Je prends soin de moi-même lorsque les choses vont mal.
- 10- Je suis à l'écoute de mes sentiments sans me laisser déborder par eux.
- 11- Dans les situations difficiles, je sais marquer une pause avant de réagir.
- 12- Je vis des moments de calme et de paix intérieurs, même lorsque les choses sont mouvementées et stressantes.
- 13- Je suis impatient (e) envers moi-même et envers les autres.
- 14- Je sais sourire lorsque je me rends compte à quel point je peux parfois me rendre la vie difficile.

### 11.2.1.10 Questionnaire de stress COVID-19

- S1 Par rapport à l'habitude, je me sens plus nerveux et anxieux.
- S2 Je ne me sens pas en sécurité et j'ai acheté beaucoup de masques, de médicaments, de désinfectant, de gants et / ou d'autres produits de nettoyage pour la maison.
- S3 Je ne peux pas m'empêcher d'imaginer moi-même ou ma famille être infecté et me sentir terrifié et inquiet à ce sujet.
- S4 Je me sens vide et impuissant quoi que je fasse.
- S5 Je me sens émotionnellement proche des patients COVID-19 et de leurs familles. Je suis triste pour eux.
- S6 Je me sens impuissant et en colère contre les gens autour de moi, les représentants du gouvernement et les médias.
- S7 Je perds confiance dans les gens autour de moi.
- S8 Je collecte des informations sur COVID-19 toute la journée. Même si ce n'est pas nécessaire, je ne peux pas m'arrêter.
- S9 Je considère comme vraie les informations à propos de la COVID-19 de toutes les sources sans chercher à les vérifier.
- S10 J'ai tendance à croire aux nouvelles négatives sur COVID-19 et être sceptique quant aux bonnes nouvelles.
- S11 Je partage constamment des nouvelles de COVID-19 (principalement des nouvelles négatives).
- S12 J'évite de regarder les actualités de COVID-19, car j'ai trop peur de le faire.
- S13 Je suis plus irritable et j'ai des conflits fréquents avec ma famille.
- S14 Je me sens fatigué et parfois même épuisé.
- S15 En raison de mon anxiété, mes réactions sont ralenties.
- S16 J'ai du mal à me concentrer.
- S17 J'ai du mal à prendre des décisions.
- S18 Pendant cette période de COVID-19, j'ai souvent des vertiges ou des maux de dos et une sensation de serrement au niveau de la poitrine.

- S19 Pendant cette période de COVID-19, je ressens souvent des maux de ventre, des ballonnements ou d'autres inconforts gastriques.
- S20 Je me sens mal à l'aise lorsque je communique avec les autres.
- S21 Depuis peu, je parle rarement à ma famille.
- S22 Je ne dors pas bien. Je rêve souvent de moi ou de ma famille infectée par COVID-19.
- S23 J'ai perdu l'appétit.
- S24 Je suis constipée et vais uriner fréquemment.

## 11.2.2 Résumé du protocole BV13

**Définition d'un modèle probabiliste de l'évolution d'un trouble de stress aigu (TSA) vers un trouble de stress post-traumatique (TSPT) - Dans le cadre d'une étude de cohorte prospective analytique de patients directement impliqués dans les attentats terroristes du 13 novembre 2015.**

### PRINCIPAUX INTERVENANTS

Médecin - investigateur - coordonnateur	Nom, Prénom : <b>Pr El Hage Wissam</b> Adresse : Clinique Psychiatrique Universitaire CHRU de Tours ; 37044 Tours Cedex 01 Téléphone : 02 47 47 80 43 Courriel : <a href="mailto:wissam.elhage@univ-tours.fr">wissam.elhage@univ-tours.fr</a>
Investigateur principal	Nom, Prénom : <b>Pr Trousselard Marion</b> Adresse : IRBA/NPS ; BP 73 ; 91223 Brétigny sur Orge Cedex Tel : 01 78 65 55 12 Courriel : <a href="mailto:marion.trousselard@gmail.com">marion.trousselard@gmail.com</a>
Scientifique associé	Nom, Prénom : <b>M Gibert Lionel (interne)</b> Adresse : Service de Psychiatrie Hôtel-Dieu, 1, place du Parvis Notre-Dame 75004 Paris Tel : 01 42 34 84 35 Courriel : <a href="mailto:lionel.gibert@aphp.fr">lionel.gibert@aphp.fr</a>

Investigateurs associés	<p>Nom, Prénom : <b>Dr Abgrall Gaelle</b></p> <p>Adresse : Unité de Psychiatrie-Psychotraumatologie-Addiction Hôpital Tenon ; 4, rue de la Chine 75020 Paris</p> <p>Tel : 01 56 01 75 74 / 71 82</p> <p>Courriel : <a href="mailto:gaelle.abgrall-barbry@tnn.aphp.fr">gaelle.abgrall-barbry@tnn.aphp.fr</a></p> <p>Nom, Prénom : <b>Pr Tarquinio Cyril</b></p> <p>Adresse : EA 4360 -APEMAC –Univ. de Lorraine - UFR Sciences Hum. et Sociales - Ile du Saulcy - CS 60228 57045 METZ cedex 01</p> <p>Tel : 03 87 31 59 87</p> <p>Courriel : <a href="mailto:cyril.tarquinio@univ-lorraine.fr">cyril.tarquinio@univ-lorraine.fr</a></p>
-------------------------	---

<b>Titre</b>	<p>Définition d'un modèle probabiliste de l'évolution d'un trouble de stress aigu (TSA) vers un trouble de stress post-traumatique (TSPT) - Dans le cadre d'une étude de cohorte prospective analytique de patients directement impliqués dans les attentats terroristes du 13 novembre 2015. Acronyme BV13 (Bayes vendredi 13) Cette cohorte provient de l'agrégation de cohortes de plusieurs centres de prise en charge des blessés psychiques des événements.</p>
--------------	---

<p><b>Justification / Contexte</b></p>	<p>La démarche scientifique de ce projet propose de s'appuyer sur une cohorte des « blessés psychiques » post-attentat du 13 novembre 2015. Il s'agit de patients dits "impliqués", i.e. de patients ayant directement assisté aux événements et ayant pour la plupart soit essuyé des tirs d'armes automatiques, soit été à proximité d'une explosion, qu'ils soient blessés physiquement ou pas.</p> <p>L'objectif principal est de définir et de valider une modélisation du passage du trouble de stress aigu (TSA) à un trouble de stress post-traumatique (TSPT) permettant une meilleure détection des patients les plus à risque d'évolution défavorable et donc une meilleure prise en charge.</p> <p>Les modèles Bayésiens se prêtent bien à l'exercice car ils permettent d'intégrer (i) le contexte lié au patient, (ii) le contexte lié au traumatisme lui-même et (iii) les réactions immédiates et au long cours à ce dernier. Ils sont particulièrement adaptés pour comprendre le cerveau dérégulé par des informations dites descendantes (probabilités a priori) erronées par une mémorisation inadéquate de l'événement traumatique. La confrontation de ces informations descendantes et des informations ascendantes perçues pourrait être en partie responsable de la symptomatologie du TSPT.</p> <p>Une fois validé, le modèle permettra de caractériser au niveau individuel les patients les plus à risque d'évolution défavorable (calcul d'une probabilité de développer un TSPT) et d'estimer l'impact épidémiologique au long cours sur la cohorte de l'événement considéré.</p> <p>Ces déterminations constituent des prérequis nécessaires pour optimiser les moyens de prise en charge de ces blessés actuels et futurs.</p> <p>Notre principal objectif est de définir un modèle Bayésien décrivant un fonctionnement résilient face à un trauma qui permette également de décrire une possible évolution du TSA vers le TSPT par un dysfonctionnement de ce retour naturel à la moyenne.</p> <p>Le déclenchement ou non d'un TSPT sera déterminé par l'échelle PCL-5.</p>
<p><b>Objectif Principal</b></p>	<p>Décrire et calibrer un modèle probabiliste Bayésien psychopathologique de l'évolution d'un TSA vers un TSPT à partir de facteurs de risque retrouvés dans l'étude de cohorte prospective analytique. Ce modèle doit permettre des simulations décrivant pour un individu la probabilité de décompensation et donnant pour un groupe une estimation de la proportion de patients qui vont développer un TSPT.</p> <p>Nous définirons une loi de probabilité pour chacun des facteurs de risque identifié par l'étude de cohorte et une loi de probabilité conditionnelle de développer un TSPT.</p>



<b>Objectifs Secondaires</b>	<p>Détermination du taux de comportements autoagressifs pour une étude au cas par cas afin d'évaluer les facteurs de risque indépendants de passage à l'acte suicidaires au sein de la cohorte de patients.</p> <p>Critères ancillaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe d'intérêt : Nous ferons une étude de sous-groupes pour étudier les caractéristiques des personnels soignants et des forces de l'ordre étant intervenus sur place.</li> <li>- Cluster : Nous mettrons en place une surveillance régulière de la qualité du sommeil afin de déterminer sa valeur prédictive de l'émergence d'un TSPT. Nous faisons l'hypothèse que le suivi de la qualité du sommeil est un outil de dépistage majeur du risque de TSPT.</li> </ul>
<b>Critère de Jugement Principal</b>	<p>Le déclenchement ou non d'un TSPT sera déterminé par l'échelle PCL-5.</p> <p>Validation du modèle prédictif a priori sur des résultats épidémiologiques d'événements passés (attentats du "World Trade Center" ou de "Charlie hebdo" par exemple) et a posteriori dans le temps sur les attentats du 13 novembre.</p>
<b>Critère de Jugements Secondaires</b>	<p>Détermination du taux de comportements autoagressifs pour une étude au cas par cas afin d'évaluer les facteurs de risque indépendants de passage à l'acte suicidaires au sein de la cohorte de patients. La question sera intégrée dans le questionnaire de suivi. Un calcul des risques relatifs avec leurs intervalles de confiance sera fait et l'indépendance des facteurs entre eux sera vérifiée.</p>

<b>Méthodologie / Schéma de l'Étude</b>	<p>Nous proposons une étude de cohorte prospective analytique pour permettre de définir les paramètres (facteurs de risque) à intégrer dans le modèle Bayésien à construire. Un calcul des risques relatifs et de leurs intervalles de confiance sera effectué. Des tests statistiques seront mis en place pour vérifier l'absence d'interdépendance des facteurs retrouvés. Une analyse en composantes principales sera réalisée.</p> <p>Ces éléments permettront de calibrer le modèle Bayésien.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Session 1. Visite d'inclusion avec recueil d'hétéro- et auto-questionnaires dans les centres soignants ou recueil uniquement des questionnaires d'autoévaluation à distance.</li> <li>- Sessions 2 à 5 : Recueil des questionnaires d'autoévaluation cliniques à trois mois, six mois, 12 mois et 24 mois de l'inclusion.</li> </ul>
---	--

<b>Critères d'inclusion des Sujets</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non-opposition éclairée et écrite du patient,</li> <li>- Affiliation à un régime de Sécurité sociale,</li> <li>- Toute personne majeure volontaire présente sur les différents lieux ayant été confrontée directement ou indirectement à des tirs d'armes automatiques ou à des explosions ou à la vision proche de corps blessés par balle. En particulier les forces de l'ordre et les équipes soignantes sur place seront incluses.</li> </ul>
<b>Critères d'exclusion des Sujets</b>	<p>Seront exclues:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les proches des victimes, les personnes non présentes physiquement sur les lieux au moment des attaques et les personnes blessées physiques ayant reçu un traitement morphinique au décours de leur prise en charge pour blessure physique.</li> <li>- Incapacité à comprendre ou lire le français.</li> <li>- Les personnes incapables d'exprimer personnellement leur consentement dont les majeurs sous protection légale ou privés de liberté par décision judiciaire ou administrative, ou hospitalisées en urgence ou sans leur consentement.</li> </ul>
<b>Nombre prévu de personnes à inclure</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 500 patients en France :</li> <li>- Patients issus de plusieurs centres de prise en charge des blessés psychiques des événements : en particulier les centres suivants : hôpitaux de Tenon et Hôtel-Dieu pour Paris, à la mairie du 11<sup>ème</sup> arrondissement (en post-attentat immédiat).</li> <li>- Patients issus du tissu associatif : en particulier auprès de l'association d'aide aux Victimes (ATAV) de Thionville après les attentats.</li> <li>- Patients sapeurs pompiers de Paris consultant au CMP (Centre Médico Psychologique) des sapeurs pompiers de Paris.</li> <li>- Patients pris en charge dans les hôpitaux d'instruction des armées (HIA) de la région parisienne (Val de Grâce, Bégin, Percy)</li> </ul>
<b>Durée de la Recherche</b>	<p>Durée de participation d'un patient : 24 mois</p> <p>Durée prévue d'inclusion : six mois</p> <p>Durée totale de l'étude : 30 mois</p>

<b>Analyses statistiques</b>	Un calcul des risques relatifs et de leurs intervalles de confiance sera effectué. Des tests statistiques seront mis en place pour vérifier l'absence d'inter-dépendance des facteurs retrouvés. Une analyse en composantes principales sera réalisée. Ces éléments permettront de calibrer le modèle Bayésien. Ce dernier sera testé a priori sur des résultats épidémiologiques d'événements passés et a posteriori dans le temps sur les attentats du 13 novembre (méthode de Monte Carlo).
------------------------------	--

<b>Financement</b>	- CNRS 10000 euros
<b>Centres Participants</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Services de psychiatries de l'Hôtel-Dieu, de l'hôpital Tenon</li> <li>- Centre universitaire, Pierre Janet à Metz pour les patients en déplacement au stade de France de Lorraine pour lequel l'organisation du suivi a été organisée par l'association d'aide aux victimes.</li> <li>- CHRU de Tours</li> <li>- Hôpitaux d'Instruction des Armées (Percy, Val de Grâce, Begin)</li> <li>- CMP (Centre Médico Psychologique) des sapeurs pompiers de Paris.</li> </ul>
<b>Retombées Attendues</b>	<p>Une fois le modèle validé, il permettra à la fois :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de sélectionner au niveau individuel les patients les plus à risque d'évolution défavorable (calcul d'une probabilité de développer un TSPT)</li> <li>- et d'estimer l'impact épidémiologique au long cours sur la cohorte de l'événement considéré.</li> <li>- et donc d'adapter les moyens de prise en charge de ces blessés actuels et futurs.</li> </ul>

### 11.2.3 Fiche d'information sujets BV13

Projet BV13 de recherche en soins courants  
Sur le passage du Trouble Stress Aigu (TSA) au Trouble Stress Post-traumatique (TSPT)  
Comprenant une recherche de facteurs de risque et une modélisation probabiliste bayésienne.

Investigateur coordonateur :

Pr Wissam El Hage, CHU (Centre Hospitalo-Universitaire) de Tours, Réseau "ABC" des psycho-traumas"

Investigateurs principaux :

Dr Marion Trousselard, Médecin, Pr de neurosciences, Institut de Recherche Biomédicale des Armées, Réseau "ABC" des psycho-traumas"

Scientifique associé

M. Lionel Gibert, interne DES psychiatrie, Hôtel Dieu, APHP

Co-investigateurs :

Dr Gaëlle ABGRALL-BARBY, Responsable médical, service de psychiatrie, Hôpital Tenon

Pr Cyril TARQUINO, APEMAC, Université de Lorraine, Réseau "ABC" des psycho-traumas"

**Nous vous demandons de lire attentivement ce document qui vous est remis. Il comporte une information détaillée sur le déroulement de cette recherche.**

#### **Introduction**

Le trouble de stress post-traumatique est une pathologie psychiatrique sévère et chronique, c'est-à-dire handicapante au long cours. Il est donc crucial de déterminer les marqueurs précoces du risque de "chronicisation" du stress aigu afin d'adapter les prises en charge au niveau individuel et les dispositifs collectifs de soins et de prises en charge sociales.

#### **But de la recherche**

La démarche scientifique de ce projet se propose de s'appuyer sur un groupe de victimes des attentats du 13 novembre 2015. Il s'agit de personnes dites "impliquées", i.e. de personnes ayant directement assisté aux événements.

L'objectif principal du projet est de définir et de valider une modélisation du passage du Trouble Stress Aigu (TSA) à un trouble de stress post-traumatique (TSPT) permettant une meilleure sélection des patients les plus à risque d'évolution défavorable et donc une meilleure prise en charge.

Les modèles Bayésiens se prêtent bien à l'exercice car ils permettent d'intégrer le contexte lié au patient, le contexte lié au traumatisme lui-même et la réaction immédiate à ce dernier.

Une fois le modèle validé, il permet à la fois :

- de sélectionner au niveau individuel les patients les plus à risque d'évolution défavorable (calcul d'une probabilité de développer un TSPT)
- d'estimer l'impact épidémiologique et sociétal de l'événement au long cours,
- et donc d'adapter les moyens de prise en charge médicale et sociale de ces blessés actuels et futurs.

### **Le trouble de stress post-traumatique (TSPT)**

Le TSPT est une pathologie psychiatrique fréquente en post-attentat avec de lourdes conséquences pour le patient et sa famille. Il reste difficile à prendre en charge. Le DSM-5 est une classification des troubles psychiatriques, le « *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* ». Selon le DSM-5, le TSPT est défini par 4 ensembles de symptômes secondaires à une situation traumatique vécue : des reviviscences envahissantes ou des cauchemars fréquents, des comportements d'évitement handicapant la vie sociale, une altération négative des cognitions et de l'humeur, et des troubles de la concentration et du sommeil. Le traitement des TSPT fait l'objet de consensus à la fois dans le domaine de la pharmacothérapie et dans le domaine psychothérapeutique.

Bien qu'un certain nombre de facteurs aient été identifiés comme participant au risque de survenue d'un TSPT dans les suites d'une rencontre traumatique, il demeure actuellement difficile d'anticiper le devenir des victimes. Cette question est d'autant plus prégnante en l'absence de consensus sur la prise en charge en péri-traumatique.

Les facteurs de risque identifiés comme possibles mais non systématiques de développer un TSPT se répartissent en 3 catégories :

- les facteurs de prédisposition comme les antécédents traumatiques et psychiatriques,
- les facteurs précipitant lié à l'événement: comme l'intensité et la durée du contact traumatique,
- et les facteurs perpétuant comme l'entourage familial restreint ou éloigné.

### **Les modèles bayésiens**

Les modèles bayésien s'appuient sur la théorie des probabilités conditionnelles. « *L'inférence Bayésienne est une théorie mathématique simple qui caractérise le raisonnement plausible en présence d'incertitudes. Cette approche rend bien compte des processus de perception : étant donné des entrées ambiguës, notre cerveau en reconstruit l'interprétation la plus probable.* » (Stanislas Deheane, professeur de psychologie cognitive au Collège de France).

### **Déroulement de la recherche**

La première phase consiste en la récolte d'un questionnaire initial recherchant les facteurs de risque du TSPT et la détermination d'un TSPT déjà présent ou non à 4 mois des événements.

La deuxième phase consiste en la mise en place d'un modèle théorique probabiliste du passage éventuel du TSA au TSPT. Les phases suivantes consistent en la surveillance de l'apparition d'un TSPT qui se fera à six mois, 1 an et 2 ans après votre inclusion dans l'étude. La validation du modèle se fera à chaque étape du processus.

### **Bénéfices attendus**

Une fois validé, le modèle permettra de caractériser au niveau individuel les patients les plus à risque d'évolution défavorable (calcul d'une probabilité de développer un TSPT) et d'estimer l'impact épidémiologique au long cours sur la cohorte de l'événement considéré.

Ces déterminations constituent des prérequis nécessaires pour optimiser les moyens de prise en charge de ces blessés actuels et futurs.

### **Risques et inconvénients et contraintes**

Votre action consiste à remplir quatre sessions d'un questionnaire d'autoévaluation.

Aucun autre effet indésirable n'est envisageable.

La réalisation d'un questionnaire demande une demi-heure de votre temps.

### **Éthique et législation**

Vous êtes libre de ne pas participer à cette recherche. Vous pouvez refuser de participer, ou retirer votre accord de participation à tout moment, sans avoir à vous justifier, et sans aucune conséquence.

Votre autorisation ne dégage pas la responsabilité de l'investigateur à votre égard.

Afin de participer à cette étude vous certifiez ne pas être mineur(e) ni privé(e) de liberté par une décision judiciaire ou administrative, ni être hospitalisé(e) en urgence ou sous contrainte, ni être sous tutelle ou curatelle.

### **Confidentialité**

Un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre. Les données recueillies lors de l'étude feront l'objet d'un traitement informatisé conformément à la loi "Informatique et Libertés". À cette fin, les données vous concernant seront transmises au médecin investigateur, ou à des personnes mandatées par lui et astreintes au secret professionnel.

Votre identité sera codée par un numéro de sujet à trois chiffres et les deux premières lettres de votre nom et les deux premières lettres de votre prénom.

Les données individuelles collectées seront confidentielles et ne feront état d'aucune retranscription à l'attention des divers organismes de stage qui accueillent les participants à l'étude.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données rendues anonymes, couvertes par le secret professionnel, susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Si vous acceptez de participer à cette étude, vous serez informé(e), à votre demande, des résultats globaux de cette recherche à l'issue de celle-ci (sous la forme de la remise de l'article scientifique), selon les dispositions de la loi 2002-303 du 4 mars 2002. Vous recevrez vos scores sur les différentes échelles évaluées.

## 11.3 ANNEXE III : DIVEHOPE



Liberté • Égalité • Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

### 11.3.1 Compte rendu de mission

Ministère de la Défense



Le lundi 11 décembre 2017

## COMPTE-RENDU DE MISSION

### Etude Dive-Hope

Médecin en chef M. Trousselard

#### Dates, lieu et objet de la mission:

Dans le cadre des travaux menés par l'unité de neurophysiologie du stress et l'AP-HM (via l'association PHYMAREX), un essai clinique randomisé a été mis en œuvre visant à évaluer les bénéfices de la plongée optimisée par la pleine conscience sur la qualité de vie des patients souffrant de Troubles de Stress Post-Traumatiques chroniques (TSPT) comparativement à la pratique multisport. Cette étude a eu lieu en Guadeloupe du 19 novembre au 1er décembre 2017. Elle est financièrement soutenue par l'association d'aide aux victimes des attentats (FAVT).

#### Cadre réglementaire:

Cette étude s'inscrit dans le cadre réglementaire des recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales. Elle a reçu un avis favorable du CPP Sud-Est VI le 10 octobre 2017 (numéro EUDRACT : 2017-002436-16 ; numéro Clinical Trail : NCT03332290).

Le promoteur est le laboratoire Phymarex (Association régie par la loi du 1er juillet et le

décret du 16 août 1901, ayant pour titre : Institut de Physiologie et de Médecine en Milieu Maritime et en Environnement Extrême, dénommée Phymarex - J.O.R.F. du 07 mars 2015 Association n° W133022815).

L'investigateur-coordonnateur est le Dr. Mathieu Coulange (Chef de Service, Pôle RUSH (Réanimation Urgence SAMU Hyperbarie), CHU Ste Marguerite, Marseille).

Les co-investigateurs sont les Dr Lionel Gibert, psychiatre, Chef de clinique, service de psychiatrie, hôpital Paul Brousse, 94800 Villejuif, et le MC Marion Trousselard, chef de l'unité de NeuroPhysiologie du Stress ; Département des Neurosciences et Contraintes Opérationnelles ; Institut de Recherche Biomédicale des Armées, 91223 Brétigny sur Orge cedex).

Les collaborateurs associés sont Mrs Vincent Meurice (responsable plongée et sophrologue) ; Frédéric Beneton (logistique), Frédéric Le Quiniat (soutien médical), et Mr Aymeric Mollé (observateur Cellule d'Aide aux blessés de l'Armée de Terre).

### Résumé de l'étude :

Le TSPT est un trouble se développant dans les suites d'une confrontation à un événement traumatique et qui se caractérise par 1/ un syndrome de répétition, impliquant des décharges sympathiques excessives, 2/ des conduites d'évitement et d'émoussement émotionnel, et 3/ une hypervigilance due à une hyperactivité de la balance sympatho-vagale. Les sujets porteurs d'un TSPT présentent une véritable réorganisation de leur fonctionnement cérébral autour de l'évènement inducteur d'un conditionnement à la peur impactant grandement les zones cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle. Ces mécanismes peuvent être indirectement observés à un niveau périphérique par l'enregistrement de l'activité cardiaque, reflet de la régulation à des émotions par la balance sympatho-vagale. L'évolution du TSPT est chronique dans 20% des cas, malgré les prises en charges validées (souffrance au-delà de trois mois).

Ces éléments conduisent à s'interroger sur l'intérêt des approches complémentaires (relaxation, sport, méditation) renforçant l'équilibre sympatho-vagal comme aide à la réduction des symptômes et/ou comme aide à l'amélioration de la qualité de vie. L'utilisation des programmes de méditation pleine conscience montrent des bénéfices globalement intéressants sur les symptômes du TSPT, la souffrance dépressive et la qualité de vie, notamment dans les formes chroniques du TSPT. Ces améliorations sont d'autant plus grandes que la pratique est régulière, ce qui souligne l'importance des modalités de pratique et de l'engagement du patient. Enfin, la méditation apparaît plus efficace que les techniques simples de respiration (relaxation).

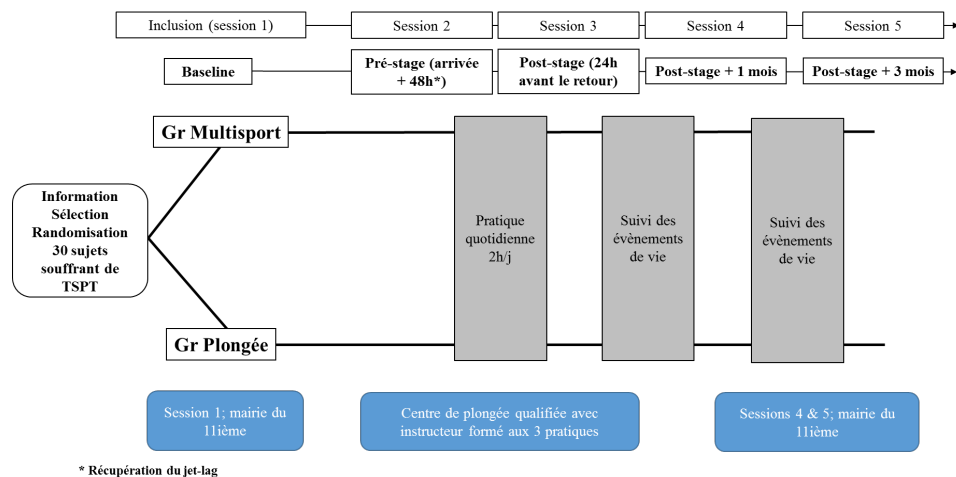
La plongée-loisir (en air, profondeur de moins de 20 m) est une pratique sportive renforçant le fonctionnement en pleine conscience de sujets stressés. Son caractère ludique et ses modalités de pratique sous forme de stage suggèrent une meilleure compliance d'exercice. Elle apparaît constituer une pratique complémentaire de régulation émotionnelle renforçant le fonctionnement en pleine conscience.

Son intérêt pour la qualité de vie des TSPT n'a pas encore été étudié. Par ailleurs, l'enrichissement de la plongée par des exercices de pleine conscience en plongée apparaît une piste intéressante pour renforcer la pratique de la pleine conscience per se dans un environnement favorable à la réalisation des exercices.

### Matériels et méthodes



La recherche est exploratoire. Il s'agit d'un essai clinique randomisé portant sur l'évaluation du bénéfice de la pratique de la plongée à l'air à des profondeurs non narcotiques comparativement à une pratique multisport dans le cadre du TSPT chronique. Le protocole est



présenté figure 1.

Figure 1 : design expérimental

Cette étude a été conduite dans un groupe de patients TSPT victimes directes des attentats du 13 novembre 2015. Elle s'attache à évaluer les bénéfices (qualité de vie et régulation des réponses psychologique et physiologique émotionnelles) de la pratique quotidienne de 2h de plongée-loisirs à l'air, sur 10 jours comparativement à la pratique d'une activité sportive multisports, réalisée dans des conditions similaires (2h par jour) et leur évolution sur six mois.

Chacune de ces deux cohortes a inclus de 17 sujets volontaires souffrant de TSPT ; La randomisation dans chacun des groupes a été faite en contrôlant le sexe.

### Résultats attendus

Trois hypothèses sont étudiées dans cette étude :

Hypothèse 1 : Les patients souffrant de TSPT pratiquant la Plongée enrichie par des exercices de Pleine Conscience (PPC) améliorent davantage leur qualité de vie (sévérité, gravité et bien être) que les patients engagés dans une pratique multisport.

Hypothèse 2 : Il existe une relation positive entre la qualité de vie et les scores de pleine conscience, et la perception corporelle chez les patients souffrant de TSPT pratiquant la PPC.

Hypothèse 3 : Les bénéfices évalués sur les questionnaires en post-stage se maintiennent à 1 et trois mois.

Hypothèse 4 : Les patients avec TSPT pratiquant la PPC améliorent davantage leur régulation de la balance sympatho-vagale nocturne que les patients engagés dans une pratique multisport.

### Réalisation de l'étude :

34 sujets souffrant de TSPT âgés de 22 à 52 ans ont été inclus en octobre 2017 (âge moyen 36.1), victimes des attentats du 13 novembre (31 sujets, victimes directes et 3 sujets, victimes indirectes ou endeuillées). Le groupe était constitué de 22 femmes (64.7%) et 12 hommes (35.3%). Le score moyen de la population à la Post-Checklist Scale (échelle de diagnostic et sévérité clinique ; PCL5) est de 37.5 (pour un seuil diagnostique de 33).

Tous les sujets inclus dans l'étude ont pris l'avion et participé à l'ensemble du protocole. La répartition des sujets dans chacun des groupes suite à la randomisation a été bien acceptée.

L'étude réalisée en situation écologique s'est déroulée sans problème particulier. Les effets indésirables suivants ont été recueillis : deux entorses stade 1 (cheville et genou) dans le groupe multisport; 7 otites barotraumatiques dans le groupe PPC (aucune ne contre-indiquant la pratique de la plongée).

### Faisabilité de la plongée (PCC) dans le cadre du TSPT :

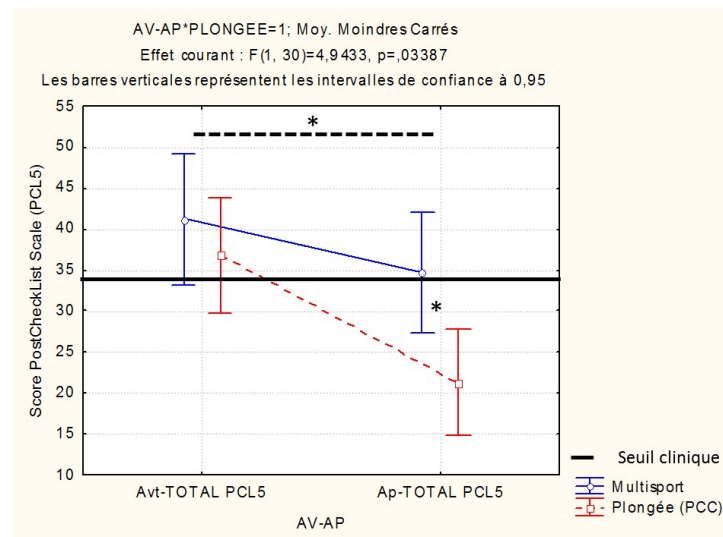
Le programme de 10 plongées a été réalisé à 100% témoignant de la faisabilité de ce programme chez des novices en plongée souffrant de TSPT chronique. Il a nécessité la participation de 5 moniteurs afin de permettre un travail en face-à-face (un moniteur pour 2 à 3 sujets).

Il est à noter l'importance de la formation préalable des moniteurs de plongée (i) à la prise en compte des patients souffrant de TSPT, la confiance envers le moniteur étant un élément clé permettant une alliance thérapeutique, et (ii) aux exercices de sophrologie et de pleine conscience en plongée.

### Premiers résultats :

Un traitement statistique intermédiaire a été réalisé pour comparer les effets de l'intervention (sport versus PCC ; avant versus après) sur la souffrance clinique (Post-Checklist Scale ; PCL5) au retour immédiat de l'étude. Cette échelle de référence permet d'évaluer la sévérité clinique du TSPT avec un seuil clinique de 33, caractérisant le score au-dessous duquel les patients sont considérés comme en rémission.

Si les premiers résultats montrent une réduction des symptômes pour l'ensemble de la population de l'étude, les analyses statistiques montrent que seuls le groupe PPC est en rémission



clinique à l'issue de l'étude (Figure 2).

Figure 2 : Evolution du score à la PCL5 entre les deux groupes après l'intervention (multisport versus plongée). \* : différences significatives.

16 sujets/17 du groupe plongée ont un score de PCL5 témoignant d'une rémission après la fin du programme contre 8 sujets/17 dans le groupe multisport. Le nombre de sujets à traiter par la plongée pour permettre la rémission d'un sujet est de 1.6 dans le groupe plongée contre 4 dans le groupe multisport.

Ces résultats encourageants demandent à être confirmés dans la durée. Le suivi doit évaluer la rémanence des effets à distance de l'étude (un mois, trois mois et six mois).

#### Perspectives :

Ces premiers résultats suggèrent que la plongée (PCC) constitue une pratique faisable pour les patients souffrant de TSPT chronique n'ayant aucune expérience de plongée. Sa pratique sous forme de stage pourrait être un complément intéressant dans la prise en charge du rétablissement du TSPT si les données de suivi confirment le maintien des bénéfices observés. Les analyses doivent être complétées par le traitement des données physiologiques et psychologiques de qualité de vie.

Sa mise en œuvre implique des moniteurs de plongée formés à la pratique de la PCC et préparés à plonger avec des patients souffrant de TSPT.

Sur le plan militaire, l'application aux blessés psychiques dans le cadre du projet Omega nécessite une étude de faisabilité en utilisant la pratique de la plongée de type PCC et des moniteurs formés pour cette pratique. L'organisation d'un stage plongée de type PCC pour initier les stages et activités RH (CReBAT) par la CABAT doit se faire en prenant en compte le fait que la plongée est considérée dans cette étude comme une intervention psychologique, ce qui justifie l'implication du SSA dans cette implémentation CABAT.

## 11.3.2 Note d'information DiveHope

### A. NOTICE D'INFORMATION

#### **DIV-TSPT : Trouble de stress post-traumatique (TSPT) : bénéfices de la pratique de la plongée sur la qualité de vie des patients**

**Investigateur principal:** Docteur Mathieu Coulange

**Promoteur :** PHYMAREX (Institut de Physiologie et de Médecine en Milieu Maritime et en Environnement Extrême)

**Madame, Monsieur,**

Nous vous proposons de participer à une recherche médicale intitulée : *DIV-TSPT (Trouble de stress post-traumatique) : bénéfices de la pratique de la plongée sur la qualité de vie des patients souffrants d'un TSPT*

Le Dr Mathieu Coulange, médecin hyperbare et subaquatique, chef de service, et représentant de PHYMAREX est le médecin investigateur-coordonnateur de cette étude.

Cette étude est menée conjointement avec le Dr Marion Trousselard, chef de l'unité de Neurophysiologie du stress de l'IRBA (Institut de recherche biomédicale des armées), et le Dr Lionel Gibert, psychiatre, chef de clinique dans le service de psychiatrie de l'hôpital P Brousse.

Nous vous demandons de lire attentivement ce document qui vous est remis. Il comporte une information détaillée sur le déroulement de cette recherche dont l'objectif est de comparer les bénéfices sur votre qualité de vie d'un stage de plongée à l'air aux bénéfices d'un stage de relaxation de type sophrologie ou multisports, et sur les modalités de votre participation à cette étude.

#### **But de la recherche**

Des études récentes ont montré que la pratique de la plongée conduit à une amélioration du fonctionnement en pleine conscience (encadré 1), qui est associée à une meilleure régulation émotionnelle. Cet effet impliquerait une meilleure régulation de la balance sympathique-parasympathique. Cette amélioration se maintient à un mois.

Les techniques de méditation pleine conscience sont reconnues comme bénéfiques pour la qualité de vie des patients souffrant de TSPT si la pratique est régulière. Nous faisons l'hypothèse que la plongée apporte des effets bénéfiques sur la régulation émotionnelle des patients souffrant de TSPT, que ces bénéfices se maintiennent par une pratique quotidienne sous forme de stage qui permet une régularité d'exercices.

Nous voulons par cette étude évaluer, chez les patients souffrant de TSPT, les bénéfices de la pratique de la plongée loisir sur la qualité de vie et caractériser si ces bénéfices s'expliquent par une amélioration des mécanismes de régulation émotionnelle au niveau psychologique (questionnaires) et physiologiques (régulation de l'activité sympathique et parasympathique via un enregistrement de l'activité cardiaque et du sommeil). La plongée est une activité sportive impliquant des exercices respiratoires proches de la relaxation. Sa pratique doit donc être

comparée à ces deux activités pour mieux appréhender ses bénéfices et les mécanismes mis en jeu.

L'étude aura lieu dans un centre de plongée agréé pour ces deux pratiques (sport, et plongée) avec des moniteurs agréés. Le lieu doit avoir des conditions météorologiques assurant la possibilité de plongée quotidienne (absence de thermocline) et des fonds permettant un entraînement à l'attention exploratoire. Pour ces raisons, l'étude aura lieu au centre de plongée au centre de plongée club Atlanlis Formation, agréé par le ministère de la jeunesse et des sports. Il est situé à Bouillante, en Guadeloupe.

**La présente étude a pour objectif d'évaluer les bénéfices éventuels de la pratique de la plongée bouteille ou à air (hors saturation) sur la régulation émotionnelle de patients souffrant de TSPT après les attentats de Paris du 13 novembre 2015 et de les comparer aux effets d'une pratique sportive réalisée dans les mêmes conditions et dans le même lieu.**

**Cette comparaison impose de tirer au sort (randomisation) les sujets volontaires dans un des deux groupes suivants: multisports ou plongée à l'air.**

### **Déroulement**

Il s'agit d'une étude ouverte, prospective, portant sur une pratique courante.

Le projet se déroulera au mois de novembre 2017 sur une durée de 13 jours.

### **Quel que soit votre groupe de randomisation (tirage au sort) :**

Vous devrez remplir des questionnaires d'inclusion permettant de vérifier que vous répondez aux critères d'inclusion, notamment votre aptitude à la plongée. Des données sociodémographiques minima seront également recueillies afin de contrôler certains facteurs (sexe, âge, habitudes de plongée, etc.). Cette visite se fera dans les locaux de la mairie du 11<sup>ème</sup> arrondissement de Paris. Cette visite durera 1h30.

La randomisation aura lieu après la visite d'inclusion (certificat d'aptitude au sport et à la plongée requis pour la visite). Les résultats de la randomisation vous seront communiqués à l'arrivée en Guadeloupe.

En début et en fin de stage, vous devrez remplir des questionnaires de suivi pendant 30 à 45 min. Ces échelles évaluent votre souffrance, votre régulation émotionnelle, votre bien-être, et votre fonctionnement en pleine conscience (vous trouverez à la fin de document un court développement sur la pleine conscience ou Mindfulness). Il sera vérifié que vous n'avez pas de contre-indications à la plongée ; si tel est le cas, il vous sera proposé de participer au stage relaxation ou sport.

Pendant le stage, vous devrez porter un bracelet enregistrant votre rythme cardiaque et votre sommeil.

Un mois après le stage, il vous sera demandé de remplir les questionnaires de suivi. Cette visite se fera dans les locaux de la mairie du 11<sup>ème</sup> arrondissement de Paris. Il vous sera donné un bracelet pour enregistrer votre rythme cardiaque et votre sommeil pendant 48h. Cette session se fera dans les locaux de la mairie du 11<sup>ème</sup> arrondissement de Paris et durera 1h.

Trois mois après le stage, il vous sera demandé de remplir les questionnaires de suivi. Ils vous

seront envoyés par internet via un site sécurisé.

## Organisation du séjour

Le séjour se déroulera sur 13 jours. Vous serez logé dans un complexe hôtelier disposant d'une plage et d'installations sportives (Langley Resort Hôtel Fort Royal, Petit Bas Vent, 97126 Deshaies, Guadeloupe). Ce lieu d'hébergement est situé à côté du centre de Plongée.

Pour les sujets randomisés dans le groupe « plongée », le programme comprendra une plongée par jour.

Le programme des sujets du groupe « activités sportives » est détaillé dans le tableau suivant.

Groupes activités sportives

JOURS		Activités
samedi	18-nov	Avion Paris-Guadeloupe
dimanche	19-nov	Scooter des mers
lundi	20-nov	Equitation
mardi	21-nov	Randonnées
mercredi	22-nov	Kayak ou Paddle
jeudi	23-nov	Journée Trekking Volcan Soufrière
vendredi	24-nov	journée repos libre à l'Hotel
samedi	25-nov	Randonnées
dimanche	26-nov	Canyoning
lundi	27-nov	Randonnées
mardi	28-nov	Escalade
mercredi	29-nov	Wave Surfing à Capesterre
jeudi	30-nov	Bouée tractée
vendredi	01-déc	Arrivée Paris

## Bénéfices attendus

Outre les bénéfices attendus sur la régulation émotionnelle de ces pratiques, vous pourrez, si vous en faites la demande, connaître vos résultats sur les différentes échelles et mesures physiologiques.

En outre, les résultats de cette étude permettront de faire avancer l'état des connaissances sur les bénéfices de la pratique des approches complémentaires, dont la plongée sous-marine, pour les

patients souffrant d'un TSPT.

## **Risques et inconvénients**

Aucun effet indésirable n'est envisageable : votre seule action consistant à remplir un ou plusieurs questionnaires selon les cas et à porter un bracelet d'usage courant enregistrant votre rythme cardiaque et votre sommeil.

Tout au long de l'étude, un médecin urgentiste spécialisé en médecine de plongée et un médecin spécialisé dans les troubles de stress post-traumatique seront présents pour prendre en charge tout incident somatique. Un centre hyperbare est disponible H24 en moins d'une heure du lieu de l'étude.

Les principaux risques en plongée sont :

- l'accident de désaturation
- le barotraumatisme
- l'œdème pulmonaire d'immersion
- l'accident biochimique

La réalisation préalable d'un certificat médical de non-contre-indication à la plongée par un médecin compétent, l'encadrement systématique par un personnel formé lors de chaque plongée, la limitation de profondeur, les immersions en eau chaude et la présence d'une équipe médicale qualifiée en médecine d'urgence et médecine de plongée permettent de limiter au maximum ces différents risques. La présence d'un centre hyperbare sur l'île et la participation de son chef de service à notre étude sont également un gage de sécurité.

Les chapitres ci-dessous détaillent les différents types de contraintes physiologiques liées à la plongée. L'équipe médicale est également à votre disposition pour d'éventuelles précisions.

### 1. Accident de désaturation (ADD)

Lors de la plongée en scaphandre autonome, l'augmentation de la pression entraîne une saturation des tissus en azote. Lors de la remontée, la chute de pression provoque un relargage de cet azote dans la circulation sanguine sous forme de microbulles qui vont être éliminées par la ventilation lors des paliers de décompression et pendant les premières heures qui suivent la sortie de l'eau.

En cas de non-respect des procédures de désaturation et/ou de facteurs favorisants individuels et environnementaux, le relargage d'azote peut être brutal et ainsi produire un afflux massif de bulles responsable d'un blocage circulatoire dans la moelle épinière (ADD médullaire), la circulation pulmonaire (ADD pulmonaire ou « chokes »), l'oreille interne (ADD cochléo-vestibulaire) ou le cerveau (ADD cérébral). Ces atteintes peuvent entraîner des paralysies, des troubles de la sensibilité, des vertiges, des baisses d'audition ou une gêne respiratoire. Des bulles extra-tissulaires peuvent apparaître sous la peau (ADD cutané) ou dans les articulations (ADD ostéo-arthro-musculaire) avec un risque de douleur et d'arthrose.

L'ADD concerne principalement le plongeur autonome évoluant dans la zone des 20 à 40 mètres. Dans 30% des cas, aucune erreur de procédure (remontées successives, remontée rapide, palier écourté, effort excessif...) ou facteurs favorisants (surpoids, fatigue, sédentarité, stress

psychique, déshydratation, hypothermie...) n'est rapporté.

Par conséquent, la limitation de la profondeur de plongée à 20 mètres et les immersions en eau chaude avec des durées de plongée courtes devraient éviter tout risque d'ADD lors de cette étude.

## 2. Accident Barotraumatique

Lors de la descente, l'élévation de la pression entraîne une diminution des volumes gazeux selon la loi de Boyle et Mariotte ( $\text{Pression} \times \text{Volume} = \text{constante}$ ) et inversement lors de la remontée. Ainsi, toutes les cavités aériques du corps humain peuvent être concernées.

Lors de la descente, la diminution du volume d'air dans l'oreille moyenne entraîne une gêne, secondaire à la mise en tension du tympan. Le plongeur doit effectuer des manœuvres d'équilibration afin d'éviter une otite barotraumatique. Il doit également souffler de l'air par le nez dans son masque afin de prévenir un placage de masque. Lors de la remontée, un blocage expiratoire peut aboutir à une surpression pulmonaire avec décollement du poumon (pneumothorax) ou passage d'air dans la circulation du cœur ou du cerveau (embolie gazeuse coronarienne et/ou cérébrale). De façon exceptionnelle, une distension brutale du volume des gaz intragastrique peut se compliquer d'une rupture gastrique. Le plongeur peut également être victime d'un barotraumatisme sinusien, de l'oreille interne ou dentaire. Le barotraumatisme peut entraîner une perte d'audition, un vertige, une douleur de la face, une gêne respiratoire, une paralysie ou une gêne abdominale. Dans de très rares cas, en particulier en cas de remontée panique, le barotraumatisme pulmonaire peut être responsable de lésions graves pouvant engager le pronostic vital.

Le barotraumatisme survient principalement chez le plongeur débutant, le plus souvent à proximité de la surface où la variation de pression est la plus importante. La réalisation préalable d'un certificat médical de non-contre-indication à la plongée et la présence systématique d'un encadrement lors de la plongée en limitent les risques. La présence d'une équipe médicale sur site permet de dépister tout évènement médical intercurrent qui pourrait favoriser un barotraumatisme.

## 3. Accident cardiovasculaire d'immersion

Lors de l'immersion, l'immersion génère une contention des tissus mous périphériques responsable d'une redistribution des volumes sanguins vers le thorax. Le froid ferme les vaisseaux sanguins et ralentit la fréquence cardiaque. L'augmentation de la quantité d'oxygène avec la profondeur aggrave les phénomènes précédents et provoque une diminution de la force de contraction du cœur. Par ailleurs, la ventilation d'un air dense et froid entraîne une contrainte mécanique au niveau du poumon. Ainsi, en cas de contraintes environnementales (froid intense, courant...), le cœur en surcharge peut générer un œdème pulmonaire avec gêne respiratoire, toux et crachat mousseux, voire une hémoptysie. L'évolution est rapidement favorable dès la sortie de l'eau. Cet accident peut néanmoins être rapidement grave lorsque le patient présente une pathologie cardiaque sous-jacente méconnue, non avouée ou non recherchée lors de la visite médicale.

La réalisation d'une visite médicale préalable et le choix du site de plongée garantissant une eau chaude et peu profonde permettent de contrôler en grande partie ce risque.



#### 4. Accident biochimique

Lorsque la pression augmente, la pression partielle des gaz constituant le mélange ventilé se majore dans les mêmes proportions et peut devenir toxique. Ainsi, l'excès d'oxygène peut déclencher une crise convulsive lorsque le plongeur ventile de l'air à partir de 70 m. L'azote entraîne une narcose (encore appelée ivresse des profondeurs) dès 30 m pour certains plongeurs. L'effort intense à grande profondeur engendre une production excessive de CO<sub>2</sub> par les muscles ventilatoires qui peut aboutir à un essoufflement avec risque de noyade. Le CO<sub>2</sub> ainsi que le CO et les vapeurs d'huile peuvent également contaminer l'air des bouteilles et avoir des effets néfastes sur l'organisme lorsque la pression augmente.

#### **Contraintes**

En participant à cette recherche, vous acceptez :

- Une visite d'inclusion d'1h30 ;
- Une visite médicale d'aptitude à la plongée ;
- Une randomisation dans un des trois groupes ;
- Le remplissage de questionnaires de suivi de 30 min, avant, après et à distance ;
- Le port d'un bracelet (pour la fréquence cardiaque et le sommeil) pendant le stage et 48h après le stage ;
- Dans le cas du suivi à trois mois, vous acceptez de communiquer une adresse email afin que le questionnaire de suivi à trois mois puisse vous être envoyé.

Aucun frais lié à la participation à cette étude ne sera à votre charge

#### **Confidentialité et droits des sujets participants :**

Votre participation à cette étude est confidentielle. Les données recueillies sont totalement anonymes. Elles peuvent cependant être transmises aux autorités de santé françaises dans le cadre de l'évaluation de la qualité de l'étude. Elles sont aussi collectées par le promoteur. Toutes les mesures seront prises pour garantir votre confidentialité selon la législation française.

Les résultats de cette étude peuvent être présentés lors de congrès scientifiques et publiés dans des revues. Votre identité ne sera en aucun cas révélée, elle sera conservée de manière strictement confidentielle et ne sera pas rendue publique.

Une inspection peut être faite pour vérifier la fiabilité et la qualité de l'étude. Dans ce contexte, les données de l'étude seront traitées conformément à la Loi Informatique et Libertés (Loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée).

Conformément aux dispositions de la CNIL (loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés) et à l'article 56 de la Loi « Informatique et Liberté » du 6 janvier 1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification de vos données personnelles. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret médical susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1122-1 de la Loi Jardé. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité. Les données recueillies lors de l'étude initialement et anonymisées pourront, si vous le souhaitez, être conservées dans votre dossier médical.

Vous serez tenu(e) informé des résultats globaux de cette recherche par l'intermédiaire du médecin de l'étude.

Vos données personnelles seront conservées pendant 15 ans.

#### **CONCERNANT VOTRE PARTICIPATION A L'ETUDE**

Votre participation à cette étude est purement volontaire.

Vous disposez également du droit de vous retirer de l'étude à tout moment et sans explication. Ceci n'altérera, en aucun cas, vos relations avec votre médecin de l'école. Si vous décidez d'arrêter votre participation, vous devez en avertir le médecin de l'étude.

#### **COUTS ET INDEMNISATION**

Vous ne recevrez ni paiement ni indemnisation pour votre participation à cette étude.

Conformément à la loi Jardé, toute personne se prêtant à une étude doit être affiliée au régime de sécurité sociale ou doit bénéficier d'un régime équivalent.

#### **AUTORISATIONS**

Cette étude est menée en accord avec la Déclaration d'Helsinki modifiée (Séoul, 2013), avec la Loi Jardé (LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012) et du décret d'application (Décret n° 2016-1537 du 16 novembre 2016 relatif aux recherches impliquant la personne humaine).

L'étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes (CPP) SUD-EST 6 de la recherche en santé en date du jj/mm/aaaa.

#### **QUESTIONS ET INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES**

Si, à quelque moment que ce soit, vous avez des problèmes ou des questions concernant l'étude, vous devez contacter le médecin nommé ci-dessous :

#### **Dr Mathieu Coulange : Médecin investigateur-coordonateur**

Chef de Service, Pôle RUSH (Réanimation Urgence SAMU Hyperbarie), CHU Ste Marguerite, 270 bd de Sainte Marguerite, 13274 Marseille Cedex 09, Bureau : 04.91.74.56.53, Secrétariat : 04.91.74.49.44

#### **Dr Lionel Gibert : Co-investigateur**

Chef de clinique, service de psychiatrie, hôpital Paul Brousse, 12 Avenue Paul Vaillant Couturier, 94800 Villejuif, Secrétariat : 01 45 59 30 00

#### **Dr Marion Trousselard : Co-investigateur**

Unité de NeuroPhysiologie du Stress ; Département des Neurosciences et Contraintes Opérationnelles ; IRBA BP73 ; 91223 Brétigny sur Orge Cedex, France. Mob : 06 03 77 17 27

#### **Mr Frédéric Beneton :**

Laboratoire UMR – MD2, faculté de Médecine Nord, Bd Pierre Dramard, 13344 MARSEILLE

Cedex 15. Mob : 06 43 56 46 84

## **Responsable Plongée Mind-Dive de Guadeloupe**

### **M Meurice Vincent :**

Centre Atlantis Formation Guadeloupe ; Galet Pigeon 97125 Bouillante GUADELOUPE :  
Mob : 06 90 48 48 11

Lorsque vous aurez lu la note d'information ci-dessus et obtenu les réponses aux questions que vous vous posez en interrogeant votre médecin, il vous sera proposé de donner votre consentement écrit en signant le formulaire préparé à cet effet.

#### **Encadré 1 : Pleine conscience ou Mindfulness** (*Résumé d'un article du Dr Trousselard qui participe à cette étude*)

La pleine conscience est un “ état de conscience qui résulte du fait de porter son attention, intentionnellement, au moment présent, sans jugement, sur l'expérience qui se déploie moment après moment “ (Baer, Smith, et Allen, 2004). La personne en pleine conscience est ainsi quelqu'un qui choisit de recevoir attentivement ce qui arrive à sa conscience avec une attitude d'ouverture, de réceptivité et de non-jugement.

Si le concept de la pleine conscience s'enracine à l'origine dans la tradition spirituelle et philosophique bouddhiste, il est aujourd'hui étudié dans le cadre des sciences humaines, et a récemment été intégré dans le champ de recherche de la psychologie positive. La pleine conscience est considérée comme un concept opérant en termes préventifs et curatifs sur la santé mentale et physique ainsi que sur le bien-être. Il faut noter que la pratique de la méditation, ainsi que certaines pratiques psychothérapeutiques permettent d'aider un individu à devenir pleinement conscient.

Les personnes présentant des scores élevés au test de pleine conscience semblent savoir répondre de façon plus adaptée au stress. Avoir un niveau de pleine conscience élevé protège des conséquences d'une forte sensibilité anxieuse, diminue l'anxiété et est également associé à une réduction de l'humeur dépressive. Des études très récentes suggèrent que les bienfaits de la pleine conscience (comme ressource psychologique et comme pratique) pourraient entraîner une amélioration de la capacité de protection et de récupération du cerveau.

Les méthodes développant la pleine conscience, ont d'abord été utilisées en clinique dès les années 1980 pour réduire le stress dû à la maladie, aux douleurs chroniques, aux traitements pénibles, et in fine améliorer la qualité de vie de nombreux patients, sont sorties des hôpitaux et ont diversifié leurs champs d'application. Proposées alors pour venir en aide à des catégories de population en difficulté (dans les prisons, en entreprise, auprès des personnes âgées, auprès des étudiants, des juristes, etc.), elles se sont ouvertes à la population dans le cadre général de la prise en charge du stress et de ses conséquences. Ces approches ont contribué à utiliser les méthodes de pleine conscience comme des approches complémentaires aux prises en charge classiques du TSPT depuis quelques années avec des résultats très intéressants.

## B. NOTICE DE CONSENTEMENT DESTINÉE AU SUJET

### **DIV-TSPT : Trouble de stress post-traumatique (TSPT) : bénéfices de la pratique de la plongée sur la qualité de vie des patients**

**Investigateur principal:** Docteur Mathieu Coulange

**Promoteur :** PHYMAREX (Institut de Physiologie et de Médecine en Milieu Maritime et en Environnement Extrême)

**Madame, Monsieur,**

Nous vous proposons de participer à une recherche médicale intitulée : *DIV-TSPT (Trouble de stress post-traumatique) : bénéfices de la pratique de la plongée sur la qualité de vie des patients souffrants d'un TSPT*

Le Dr Mathieu Coulange, médecin hyperbare et subaquatique, chef de service, président de PHYMAREX est le médecin investigateur-coordonnateur de cette étude.

Cette étude est menée conjointement avec le Dr Marion Trousselard, chef de l'unité de Neurophysiologie du stress de l'IRBA (Institut de recherche biomédicale des armées), et le Dr Lionel Gibert, psychiatre, chef de clinique dans le service de psychiatrie de l'hôpital Paul Brousse.

L'étude aura lieu dans un centre de plongée agréé pour ces deux pratiques (sport, et plongée) avec des moniteurs agréés. Le lieu doit avoir des conditions météorologiques assurant la possibilité de plongée quotidienne (absence de thermocline) et des fonds permettant un entraînement à l'attention exploratoire. Pour ces raisons, l'étude aura lieu au centre de plongée au centre de plongée club Atlanlis Formation, agréé par le ministère de la jeunesse et des sports. Il est situé à Bouillante, en Guadeloupe.

**En signant ce formulaire de consentement, je reconnais que :**

- J'ai reçu des informations orales et écrites détaillées sur la nature, l'objectif et les risques associés à l'étude susmentionnée et que j'ai parfaitement compris leur signification ;

Les informations relatives à l'étude recueillies par l'investigateur sont traitées confidentiellement. J'accepte que les données enregistrées au cours de l'étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé dans le respect de la loi « informatique et liberté » (loi du 6 janvier 1978). J'ai bien noté que je dispose d'un droit d'accès et de rectification des données me concernant à tout moment de l'étude. Je peux également contacter les Drs Mathieu Coulange (04.91.74.56.53), Lionel Gibert (01 45 59 30 00) ou Marion Trousselard (01 75 68 12 55) en cas d'événement indésirable, pour tout renseignement concernant ma participation à l'étude et en cas de problème médical survenu pendant l'étude.

- Le médecin investigateur de l'étude m'a donné suffisamment de temps pour évaluer, examiner et poser des questions ; j'ai été en mesure de discuter du contenu de la lettre d'informations destinée aux sujets et de poser toutes les questions que j'ai jugées nécessaires, et que j'ai reçu des

réponses satisfaisantes.

- J'ai compris que ma participation est volontaire et que je suis libre de me retirer de l'étude à n'importe quel moment sans explication, et sans que les soins médicaux dont je bénéficie, ni mes droits, ne soient changés ;
- Je comprends que tous les documents contenus dans mon dossier médical sont strictement confidentiels et je donne ma permission aux employés de l'équipe de recherche, au personnel autorisé ou à un représentant du promoteur et aux autorités réglementaires de consulter mon dossier médical et les documents de l'étude ;
- J'accepte par la présente la publication des informations médicales recueillies pendant la présente étude dans les conditions de confidentialité mentionnées dans la lettre d'information qui m'a été fournie.
- J'ai compris que le protocole de l'étude a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) SUD-EST 6 en date du jj/mm/aaaa.
- Je consens au traitement de mes données personnelles non-identifiantes aux fins décrites dans la lettre d'informations destinée aux sujets ;
- J'accepte de participer volontairement à l'étude susmentionnée ;
- Je déclare être affilié(e) / bénéficiaire d'un régime de Sécurité sociale ;
- Je déclare ne pas participer actuellement à une autre recherche médicale ;
- En signant ce formulaire, je ne renonce à aucun des droits légaux qui me sont par ailleurs conférés en tant que participant à une étude de recherche.

Le formulaire de consentement éclairé est signé en deux exemplaires (dont le premier doit être gardé 15 ans par l'investigateur, et un autre remis à la personne donnant son consentement).

---

**Nom et prénom du sujet en lettres d'imprimerie**

---

**Signature du SUJET**

---

**Date**

J'ai expliqué l'étude en détail au participant. Il/elle a eu l'occasion de poser toutes les questions qu'il/elle juge nécessaire, a compris la nature, les critères, les avantages et les risques associés à

sa participation à l'étude et a décidé d'y prendre part en toute connaissance de cause.

---

**Nom et prénom du médecin investigateur en lettres d'imprimerie**

---

**Signature du médecin investigateur**

---

**Date**



## **12 BIBLIOGRAPHIE**

1. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(12):1048–1060.
2. Kilpatrick DG, Resnick HS, Milanak ME, Miller MW, Keyes KM, Friedman MJ. National Estimates of Exposure to Traumatic Events and PTSD Prevalence Using *DSM-IV* and *DSM-5* Criteria: *DSM-5* PTSD Prevalence. *J Trauma Stress*. 2013 Oct;26(5):537–47.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder (5th ed.) Version française. Washington DC: Elsevier; 2013.
4. Johnson DC, Thom NJ, Stanley EA, Haase L, Simmons AN, Shih PB, et al. Modifying Resilience Mechanisms in At-Risk Individuals: A Controlled Study of Mindfulness Training in Marines Preparing for Deployment. *Am J Psychiatry*. 2014 Aug;171(8):844–53.
5. Schultebrucks K, Qian M, Abu-Amara D, Dean K, Laska E, Siegel C, et al. Pre-deployment risk factors for PTSD in active-duty personnel deployed to Afghanistan: a machine-learning approach for analyzing multivariate predictors. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2020 Jun 2 [cited 2020 Jun 9]; Available from: <http://www.nature.com/articles/s41380-020-0789-2>
6. Chidiac N, Crocq L. Le psychotrauma. Stress et trauma. Considérations historiques. In: *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* [Internet]. Elsevier; 2010 [cited 2016 Apr 11]. p. 311–319. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003448710000740>
7. Maercker A, Brewin CR, Bryant RA, Cloitre M, Reed GM, van Ommeren M, et al. Proposals for mental disorders specifically associated with stress in the International Classification of Diseases-11. *The Lancet*. 2013 May;381(9878):1683–5.
8. Hyland P, Shevlin M, McNally S, Murphy J, Hansen M, Elklit A. Exploring differences between the ICD-11 and DSM-5 models of PTSD: Does it matter which model is used? *J Anxiety Disord*. 2016 Jan;37:48–53.
9. Hyland P, Shevlin M, McNally S, Murphy J, Hansen M, Elklit A. Exploring differences between the ICD-11 and DSM-5 models of PTSD: Does it matter which model is used? *J Anxiety Disord*. 2016 Jan;37:48–53.
10. Karam EG, Andrews G, Bromet E, Petukhova M, Ruscio AM, Salamoun M, et al. The Role



of Criterion A2 in the DSM-IV Diagnosis of Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry*. 2010 Sep;68(5):465–73.

11. Ruggero CJ, Kotov R, Callahan JL, Kilmer JN, Luft BJ, Bromet EJ. PTSD symptom dimensions and their relationship to functioning in World Trade Center responders. *Psychiatry Res*. 2013 Dec;210(3):1049–55.

12. North CS, Pollio DE, Hong BA, Pandya A, Smith RP, Pfefferbaum B. The postdisaster prevalence of major depression relative to PTSD in survivors of the 9/11 attacks on the world trade center selected from affected workplaces. *Compr Psychiatry*. 2015 Jul;60:119–25.

13. Ohayon MM, Shapiro CM. Sleep disturbances and psychiatric disorders associated with posttraumatic stress disorder in the general population. *Compr Psychiatry*. 2000 Nov;41(6):469–78.

14. Zvolensky MJ, Farris SG, Kotov R, Schechter CB, Bromet E, Gonzalez A, et al. World Trade Center disaster and sensitization to subsequent life stress: A longitudinal study of disaster responders. *Prev Med*. 2015 Jun;75:70–4.

15. Marchand A, IRSST (Québec). Facteurs prévisionnels du développement de l'état de stress post-traumatique à la suite d'un événement traumatique chez les policiers volet prospectif [Internet]. Montréal, Qué.: IRSST; 2012 [cited 2016 Mar 31]. Available from: <http://site.ebrary.com/id/10527330>

16. Solomon Z. Trajectories of PTSD: A 20-Year Longitudinal Study. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr 1;163(4):659.

17. Gradus J. Prevalence and prognosis of stress disorders: a review of the epidemiologic literature. *Clin Epidemiol*. 2017 May;Volume 9:251–60.

18. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Disability and quality of life impact of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;109(s420):38–46.

19. Bromet EJ, Hobbs MJ, Clouston SAP, Gonzalez A, Kotov R, Luft BJ. DSM-IV post-traumatic stress disorder among World Trade Center responders 11–13 years after the disaster of 11 September 2001 (9/11). *Psychol Med*. 2016 Mar;46(04):771–83.

20. Berninger A, Webber MP, Niles JK, Gustave J, Lee R, Cohen HW, et al. Longitudinal study

- of probable post-traumatic stress disorder in firefighters exposed to the World Trade Center disaster. *Am J Ind Med*. 2010 Dec;53(12):1177–85.
21. Cukor J, Wyka K, Mello B, Olden M, Jayasinghe N, Roberts J, et al. The longitudinal course of PTSD among disaster workers deployed to the World Trade Center following the attacks of September 11th. *J Trauma Stress*. 2011 Oct;24(5):506–14.
  22. Zvolensky MJ, Kotov R, Schechter CB, Gonzalez A, Vujanovic A, Pietrzak RH, et al. Post-disaster stressful life events and WTC-related posttraumatic stress, depressive symptoms, and overall functioning among responders to the World Trade Center disaster. *J Psychiatr Res*. 2015 Feb;61:97–105.
  23. Schlenger WE, Corry NH, Williams CS, Kulka RA, Mulvaney-Day N, DeBaakey S, et al. A Prospective Study of Mortality and Trauma-Related Risk Factors Among a Nationally Representative Sample of Vietnam Veterans. *Am J Epidemiol*. 2015 Dec 2;kwv217.
  24. Marmar CR, Schlenger W, Henn-Haase C, Qian M, Purchia E, Li M, et al. Course of Posttraumatic Stress Disorder 40 Years After the Vietnam War: Findings From the National Vietnam Veterans Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry*. 2015 Sep 1;72(9):875.
  25. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, et al. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*. 2015 Oct;18(10):1353–63.
  26. Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, Vermetten E, Lanius RA, Nievergelt CM, et al. Post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Dis Primer*. 2015 Dec;1(1):15057.
  27. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, et al. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*. 2015 Sep 25;18(10):1353–63.
  28. Charney DS. Psychobiological mechanisms of resilience and vulnerability. *Focus* [Internet]. 2004 [cited 2016 Jul 9]; Available from: <http://focus.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/foc.2.3.368>
  29. Yehuda R, LeDoux J. Response Variation following Trauma: A Translational Neuroscience Approach to Understanding PTSD. *Neuron*. 2007 Oct;56(1):19–32.
  30. Solomon Z, Mikulincer M. Trajectories of PTSD: A 20-Year Longitudinal Study. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr;163(4):659–66.
  31. Brunet A, Ayrolles A, Gambotti L, Maatoug R, Estellat C, Descamps M, et al. Paris MEM: a study protocol for an effectiveness and efficiency trial on the treatment of traumatic stress in

France after the 2015–16 terrorist attacks. *BMC Psychiatry*. 2019 Dec;19(1):351.

32. Awano S. Haiku. 1968.

33. Dickie EW, Brunet A, Akerib V, Armony JL. An fMRI investigation of memory encoding in PTSD: Influence of symptom severity. *Neuropsychologia*. 2008;46(5):1522–31.

34. Parsons RG, Ressler KJ. Implications of memory modulation for post-traumatic stress and fear disorders. *Nat Neurosci*. 2013 Jan 28;16(2):146–53.

35. Myers KM. Different mechanisms of fear extinction dependent on length of time since fear acquisition. *Learn Mem*. 2006 Mar 1;13(2):216–23.

36. Maren S, Chang C -h. Recent fear is resistant to extinction. *Proc Natl Acad Sci*. 2006 Nov 21;103(47):18020–5.

37. Schwabe L, Wolf OT, Oitzl MS. Memory formation under stress: Quantity and quality. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Mar;34(4):584–91.

38. Schwabe L, Wolf OT. Stress and multiple memory systems: from ‘thinking’ to ‘doing.’ *Trends Cogn Sci*. 2013 Feb;17(2):60–8.

39. Schwabe L, Nader K, Pruessner JC. Reconsolidation of Human Memory: Brain Mechanisms and Clinical Relevance. *Biol Psychiatry*. 2014 Aug;76(4):274–80.

40. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Afzal N, Nazeer A, Newcomer JW, et al. Effects of dexamethasone on declarative memory function in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res*. 2004 Nov;129(1):1–10.

41. Harvey AG, Bryant RA. The relationship between acute stress disorder and posttraumatic stress disorder: a 2-year prospective evaluation. *J Consult Clin Psychol*. 1999;67(6):985.

42. Spoormaker VI, Sturm A, Andrade KC, Schröter MS, Goya-Maldonado R, Holsboer F, et al. The neural correlates and temporal sequence of the relationship between shock exposure, disturbed sleep and impaired consolidation of fear extinction. *J Psychiatr Res*. 2010 Dec;44(16):1121–8.

43. Shalev AY, Gevonden M, Ratanatharathorn A, Laska E, van der Mei WF, Qi W, et al. Estimating the risk of PTSD in recent trauma survivors: results of the International Consortium to Predict PTSD (ICPP). *World Psychiatry*. 2019 Feb;18(1):77–87.

44. Germain A. Sleep disturbances as the hallmark of PTSD: where are we now? *Am J*

Psychiatry. 2013;170(4):372–382.

45. Rojas SM, Bujarski S, Babson KA, Dutton CE, Feldner MT. Understanding PTSD comorbidity and suicidal behavior: Associations among histories of alcohol dependence, major depressive disorder, and suicidal ideation and attempts. *J Anxiety Disord.* 2014 Apr;28(3):318–25.
46. Contractor AA, Armour C, Shea MT, Mota N, Pietrzak RH. Latent profiles of DSM-5 PTSD symptoms and the “Big Five” personality traits. *J Anxiety Disord.* 2016 Jan;37:10–20.
47. Rytwinski NK, Scur MD, Feeny NC, Youngstrom EA. The Co-Occurrence of Major Depressive Disorder Among Individuals With Posttraumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis: Co-Occurring PTSD and MDD. *J Trauma Stress.* 2013 Jun;26(3):299–309.
48. Armour C, Contractor A, Elhai JD, Stringer M, Lyle G, Forbes D, et al. Identifying latent profiles of posttraumatic stress and major depression symptoms in Canadian veterans: Exploring differences across profiles in health related functioning. *Psychiatry Res.* 2015 Jul;228(1):1–7.
49. Elhai JD, Contractor AA, Tamburrino M, Fine TH, Cohen G, Shirley E, et al. Structural relations between DSM-5 PTSD and major depression symptoms in military soldiers. *J Affect Disord.* 2015 Apr;175:373–8.
50. Debell F, Fear NT, Head M, Batt-Rawden S, Greenberg N, Wessely S, et al. A systematic review of the comorbidity between PTSD and alcohol misuse. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2014 Sep;49(9):1401–25.
51. Gupta MA. Review of somatic symptoms in post-traumatic stress disorder. *Int Rev Psychiatry.* 2013 Feb;25(1):86–99.
52. McFARLANE AC. The long-term costs of traumatic stress: intertwined physical and psychological consequences. *World Psychiatry.* 2010;9(1):3–10.
53. Boscarino JA. Posttraumatic Stress Disorder and Physical Illness: Results from Clinical and Epidemiologic Studies. *Ann N Y Acad Sci.* 2004 Dec;1032(1):141–53.
54. Miller-Archie SA, Jordan HT, Ruff RR, Chamany S, Cone JE, Brackbill RM, et al. Posttraumatic stress disorder and new-onset diabetes among adult survivors of the World Trade Center disaster. *Prev Med.* 2014 Sep;66:34–8.
55. Scherrer JF, Salas J, Lustman PJ, van den Berk-Clark C, Schnurr PP, Tuerk P, et al. The

- Role of Obesity in the Association Between Posttraumatic Stress Disorder and Incident Diabetes. *JAMA Psychiatry*. 2018 Nov 1;75(11):1189.
56. Britvić D, Antičević V, Kaliterna M, Lušić L, Beg A, Brajević-Gizdić I, et al. Comorbidities with Posttraumatic Stress Disorder (PTSD) among combat veterans: 15 years postwar analysis. *Int J Clin Health Psychol*. 2015 May;15(2):81–92.
57. Bisson JI, Roberts NP, Andrew M, Cooper R, Lewis C. Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2016 Apr 2]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003388.pub4>
58. Cusack K, Jonas DE, Forneris CA, Wines C, Sonis J, Middleton JC, et al. Psychological treatments for adults with posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2016 Feb;43:128–41.
59. Gillies D, Taylor F, Gray C, O'Brien L, D'Abrew N. Psychological therapies for the treatment of post-traumatic stress disorder in children and adolescents (Review). *Evid-Based Child Health Cochrane Rev J*. 2013 May;8(3):1004–116.
60. Chen Y-R, Hung K-W, Tsai J-C, Chu H, Chung M-H, Chen S-R, et al. Efficacy of Eye-Movement Desensitization and Reprocessing for Patients with Posttraumatic-Stress Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Chao L, editor. *PLoS ONE*. 2014 Aug 7;9(8):e103676.
61. Nijdam MJ, Gersons BPR, Reitsma JB, de Jongh A, Olff M. Brief eclectic psychotherapy v. eye movement desensitisation and reprocessing therapy for post-traumatic stress disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2012 Mar 1;200(3):224–31.
62. Haagen JFG, Smid GE, Knipscheer JW, Kleber RJ. The efficacy of recommended treatments for veterans with PTSD: A metaregression analysis. *Clin Psychol Rev*. 2015 Aug;40:184–94.
63. Seidler GH, Wagner FE. Comparing the efficacy of EMDR and trauma-focused cognitive-behavioral therapy in the treatment of PTSD: a meta-analytic study. *Psychol Med*. 2006 Nov;36(11):1515.
64. Pagani M, Di Lorenzo G, Verardo AR, Nicolais G, Monaco L, Lauretti G, et al. Neurobiological Correlates of EMDR Monitoring – An EEG Study. Schmidt U, editor. *PLoS ONE*.

2012 Sep 26;7(9):e45753.

65. Trentini C, Pagani M, Fania P, Speranza AM, Nicolais G, Sibilila A, et al. Neural processing of emotions in traumatized children treated with Eye Movement Desensitization and Reprocessing therapy: a hdEEG study. *Front Psychol* [Internet]. 2015 Nov 5 [cited 2016 Apr 6];6. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpsyg.2015.01662/abstract>
66. Ho FY-Y, Chan CS, Tang KN-S. Cognitive-behavioral therapy for sleep disturbances in treating posttraumatic stress disorder symptoms: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Psychol Rev*. 2016 Feb;43:90–102.
67. Bomyea J, Lang AJ. Emerging interventions for PTSD: Future directions for clinical care and research. *Neuropharmacology*. 2012 Feb;62(2):607–16.
68. Kuyken W, Warren FC, Taylor RS, Whalley B, Crane C, Bondolfi G, et al. Efficacy of Mindfulness-Based Cognitive Therapy in Prevention of Depressive Relapse: An Individual Patient Data Meta-analysis From Randomized Trials. *JAMA Psychiatry*. 2016 Jun 1;73(6):565.
69. Cloitre M, Courtois CA, Charuvastra A, Carapezza R, Stolbach BC, Green BL. Treatment of complex PTSD: Results of the ISTSS expert clinician survey on best practices. *J Trauma Stress*. 2011 Dec;24(6):615–27.
70. Forbes D, Creamer M, Bisson JI, Cohen JA, Crow BE, Foa EB, et al. A guide to guidelines for the treatment of PTSD and related conditions. *J Trauma Stress*. 2010 Oct;23(5):537–52.
71. Stein DJ, Ipser JC, Seedat S, others. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1(1).
72. Vermetten E, Zhohar J, Krugers HJ. Pharmacotherapy in the Aftermath of Trauma; Opportunities in the ‘Golden Hours.’ *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2014 Jul [cited 2016 Apr 2];16(7). Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11920-014-0455-y>
73. Roger K. Pitman. Pilot Study of Secondary Prevention of Posttraumatic Stress Disorder with Propranolol. *Biol Psychiatry*. 2002;51:189–142.
74. Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K, Averland B, Lestavel P, Brunet A, et al. Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biol Psychiatry*. 2003 Nov;54(9):947–9.
75. Raskind MA, Peterson K, Williams T, Hoff DJ, Hart K, Holmes H, et al. A trial of prazosin for combat trauma PTSD with nightmares in active-duty soldiers returned from Iraq and

- Afghanistan. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2013 [cited 2016 Jun 19]; Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2013.12081133>
76. Cameron C, Watson D, Robinson J. Use of a Synthetic Cannabinoid in a Correctional Population for Posttraumatic Stress Disorder–Related Insomnia and Nightmares, Chronic Pain, Harm Reduction, and Other Indications: A Retrospective Evaluation. *J Clin Psychopharmacol*. 2014 Oct;34(5):559–64.
77. Liriano F, Hatten C, Schwartz TL. Ketamine as treatment for post-traumatic stress disorder: a review. *Drugs Context*. 2019 Apr 8;8:1–7.
78. 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 Psychiatr Res*. 2017 Jun;89:125–35.
79. Karsen EF, Watts BV, Holtzheimer PE. Review of the Effectiveness of Transcranial Magnetic Stimulation for Post-traumatic Stress Disorder. *Brain Stimulat*. 2014 Mar;7(2):151–7.
80. 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 Stimulat*. 2013 May;6(3):377–83.
81. Rothbaum BO, Price M, Jovanovic T, Norrholm SD, Gerardi M, Dunlop B, et al. A Randomized, Double-Blind Evaluation of  $\alpha$ -Cycloserine or Alprazolam Combined With Virtual Reality Exposure Therapy for Posttraumatic Stress Disorder in Iraq and Afghanistan War Veterans. *Am J Psychiatry*. 2014 Jun;171(6):640–8.
82. Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, Shin LM, Orr SP, Gilbertson MW, et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci*. 2012 Oct 10;13(11):769–87.
83. Boelen PA, Lenferink LIM. Experiential acceptance and trait-mindfulness as predictors of analogue post-traumatic stress. *Psychol Psychother Theory Res Pract*. 2018 Mar;91(1):1–14.
84. Lang AJ, Strauss JL, Bomyea J, Bormann JE, Hickman SD, Good RC, et al. The Theoretical and Empirical Basis for Meditation as an Intervention for PTSD. *Behav Modif*. 2012 Nov;36(6):759–86.
85. Baer RA. Assessment of Mindfulness by Self-Report: The Kentucky Inventory of Mindfulness Skills. *Assessment*. 2004 Sep 1;11(3):191–206.
86. Kiken LG, Garland EL, Bluth K, Palsson OS, Gaylord SA. From a state to a trait:

- Trajectories of state mindfulness in meditation during intervention predict changes in trait mindfulness. *Personal Individ Differ*. 2015 Jul;81:41–6.
87. Ungar M, Theron L. Resilience and mental health: how multisystemic processes contribute to positive outcomes. *Lancet Psychiatry*. 2019 Dec;S2215036619304341.
88. Brown KW, Ryan RM. The benefits of being present: Mindfulness and its role in psychological well-being. *J Pers Soc Psychol*. 2003;84(4):822–48.
89. Tang Y, Hölzel BK, Posner MI. Traits and states in mindfulness meditation. :1.
90. Walach H, Buchheld N, Buttenmüller V, Kleinknecht N, Schmidt S. Measuring mindfulness—the Freiburg Mindfulness Inventory (FMI). *Personal Individ Differ*. 2006 Jun;40(8):1543–55.
91. Trousselard M, Steiler D, Raphel C, Cian C, Duymedjian R, Claverie D, et al. Validation of a French version of the Freiburg Mindfulness Inventory - short version: relationships between mindfulness and stress in an adult population. *Biopsychosoc Med*. 2010;4(1):8.
92. Chambers R, Gullone E, Allen NB. Mindful emotion regulation: An integrative review. *Clin Psychol Rev*. 2009 Aug;29(6):560–72.
93. Tang Y-Y, Hölzel BK, Posner MI. The neuroscience of mindfulness meditation. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Apr;16(4):213–25.
94. Fox KCR, Nijeboer S, Dixon ML, Floman JL, Ellamil M, Rumak SP, et al. Is meditation associated with altered brain structure? A systematic review and meta-analysis of morphometric neuroimaging in meditation practitioners. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Jun;43:48–73.
95. Lutz J, Herwig U, Opialla S, Hittmeyer A, Jäncke L, Rufer M, et al. Mindfulness and emotion regulation—an fMRI study. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2014 Jun;9(6):776–85.
96. Janssen M, Heerkens Y, Kuijer W, van der Heijden B, Engels J. Effects of Mindfulness-Based Stress Reduction on employees’ mental health: A systematic review. Ebmeier K, editor. *PLOS ONE*. 2018 Jan 24;13(1):e0191332.
97. Kearney DJ, McDermott K, Malte C, Martinez M, Simpson TL. Association of participation in a mindfulness program with measures of PTSD, depression and quality of life in a veteran sample. *J Clin Psychol*. 2012 Jan;68(1):101–16.
98. Kearney DJ, McDermott K, Malte C, Martinez M, Simpson TL. Effects of Participation in a



- Mindfulness Program for Veterans With Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Controlled Pilot Study: MBSR for Veterans With PTSD. *J Clin Psychol*. 2013 Jan;69(1):14–27.
99. King AP, Erickson TM, Giardino ND, Favorite T, Rauch SAM, Robinson E, et al. A PILOT STUDY OF GROUP MINDFULNESS-BASED COGNITIVE THERAPY (MBCT) FOR COMBAT VETERANS WITH POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER (PTSD): Research Article: Mindfulness-Based Cognitive Therapy for Combat PTSD. *Depress Anxiety*. 2013 Jul;30(7):638–45.
100. Possemato K, Bergen-Cico D, Treatman S, Allen C, Wade M, Pigeon W. A Randomized Clinical Trial of Primary Care Brief Mindfulness Training for Veterans With PTSD: Brief Mindfulness Program for Veterans With PTSD. *J Clin Psychol*. 2016 Mar;72(3):179–93.
101. Jayatunge RM, Pokorski M. Post-traumatic Stress Disorder: A Review of Therapeutic Role of Meditation Interventions. In: Pokorski M, editor. *Respiratory Ailments in Context* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2018 [cited 2020 Jul 24]. p. 53–9. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1113). Available from: [http://link.springer.com/10.1007/5584\\_2018\\_167](http://link.springer.com/10.1007/5584_2018_167)
102. Lang AJ. Mindfulness in PTSD treatment. *Curr Opin Psychol*. 2017 Apr;14:40–3.
103. Stephenson KR, Simpson TL, Martinez ME, Kearney DJ. Changes in Mindfulness and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Among Veterans Enrolled in Mindfulness-Based Stress Reduction: Mindfulness and PTSD. *J Clin Psychol*. 2017 Mar;73(3):201–17.
104. Svendsen JL, Schanche E, Osnes B, Vøllestad J, Visted E, Dundas I, et al. Is Dispositional Self-Compassion Associated With Psychophysiological Flexibility Beyond Mindfulness? An Exploratory Pilot Study. *Front Psychol*. 2020 Apr 9;11:614.
105. Hagen C, Lien L, Hauff E, Heir T. Is mindfulness protective against PTSD? A neurocognitive study of 25 Tsunami disaster survivors. *J Negat Results Biomed*. 2016 Dec;15(1):13.
106. Sancho M, De Gracia M, Rodríguez RC, Mallorquí-Bagué N, Sánchez-González J, Trujols J, et al. Mindfulness-Based Interventions for the Treatment of Substance and Behavioral Addictions: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2018 Mar 29;9:95.
107. Shonin E, Van Gordon W. The Mechanisms of Mindfulness in the Treatment of Mental Illness and Addiction. *Int J Ment Health Addict*. 2016 Oct;14(5):844–9.
108. Vujanovic AA, Smith LJ, Green C, Lane SD, Schmitz JM. Mindfulness as a predictor of

- cognitive-behavioral therapy outcomes in inner-city adults with posttraumatic stress and substance dependence. *Addict Behav.* 2020 May;104:106283.
109. Greeson JM, Chin GR. Mindfulness and physical disease: a concise review. *Curr Opin Psychol.* 2019 Aug;28:204–10.
110. Hilton L, Maher AR, Colaiaco B, Apaydin E, Sorbero ME, Booth M, et al. Meditation for posttraumatic stress: Systematic review and meta-analysis. *Psychol Trauma Theory Res Pract Policy.* 2017 Jul;9(4):453–60.
111. Hilton L, Hempel S, Ewing BA, Apaydin E, Xenakis L, Newberry S, et al. Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Behav Med.* 2017 Apr;51(2):199–213.
112. Tang et al. - 2015 - The neuroscience of mindfulness meditation.pdf.
113. Boyd JE, Lanius RA, McKinnon MC. Mindfulness-based treatments for posttraumatic stress disorder: a review of the treatment literature and neurobiological evidence. *J Psychiatry Neurosci.* 2018 Jan 1;43(1):7–25.
114. Hopwood TL, Schutte NS. A meta-analytic investigation of the impact of mindfulness-based interventions on post traumatic stress. *Clin Psychol Rev.* 2017 Nov;57:12–20.
115. Polusny MA, Erbes CR, Thuras P, Moran A, Lambert J, Collins RC, et al. Mindfulness-Based Stress Reduction for Posttraumatic Stress Disorder Among Veterans. 2015;18.
116. Dreux C. La Culture de prévention en santé : des questions fondamentales. *Bull Académie Natl Médecine.* 2013 Oct;197(7):1437–65.
117. DiGangi JA, Gomez D, Mendoza L, Jason LA, Keys CB, Koenen KC. Pretrauma risk factors for posttraumatic stress disorder: A systematic review of the literature. *Clin Psychol Rev.* 2013 Aug;33(6):728–44.
118. Xue C, Ge Y, Tang B, Liu Y, Kang P, Wang M, et al. A Meta-Analysis of Risk Factors for Combat-Related PTSD among Military Personnel and Veterans. Schmah C, editor. *PLOS ONE.* 2015 Mar 20;10(3):e0120270.
119. Kessler RC, Rose S, Koenen KC, Karam EG, Stang PE, Stein DJ, et al. How well can post-traumatic stress disorder be predicted from pre-trauma risk factors? An exploratory study in the WHO World Mental Health Surveys. *World Psychiatry.* 2014 Oct;13(3):265–74.

120. Kessler RC, Rose S, Koenen KC, Karam EG, Stang PE, Stein DJ, et al. How well can post-traumatic stress disorder be predicted from pre-trauma risk factors? An exploratory study in the WHO World Mental Health Surveys. *World Psychiatry*. 2014;13(3):265–274.
121. Pietrzak RH, Feder A, Singh R, Schechter CB, Bromet EJ, Katz CL, et al. Trajectories of PTSD risk and resilience in World Trade Center responders: an 8-year prospective cohort study. *Psychol Med*. 2014 Jan;44(01):205–19.
122. DiGangi JA, Gomez D, Mendoza L, Jason LA, Keys CB, Koenen KC. Pretrauma risk factors for posttraumatic stress disorder: A systematic review of the literature. *Clin Psychol Rev*. 2013 Aug;33(6):728–44.
123. Liu B, Tarigan LH, Bromet EJ, Kim H. World Trade Center Disaster Exposure-Related Probable Posttraumatic Stress Disorder among Responders and Civilians: A Meta-Analysis. Coyne J, editor. *PLoS ONE*. 2014 Jul 21;9(7):e101491.
124. Marmar CR. Predictors of Posttraumatic Stress in Police and Other First Responders. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Jul 1;1071(1):1–18.
125. Xue C, Ge Y, Tang B, Liu Y, Kang P, Wang M, et al. A Meta-Analysis of Risk Factors for Combat-Related PTSD among Military Personnel and Veterans. Schmahl C, editor. *PLOS ONE*. 2015 Mar 20;10(3):e0120270.
126. Galatzer-Levy IR, Steenkamp MM, Brown AD, Qian M, Inslicht S, Henn-Haase C, et al. Cortisol response to an experimental stress paradigm prospectively predicts long-term distress and resilience trajectories in response to active police service. *J Psychiatr Res*. 2014 Sep;56:36–42.
127. Ehring T, Ehlers A, Cleare AJ, Glucksman E. Do acute psychological and psychobiological responses to trauma predict subsequent symptom severities of PTSD and depression? *Psychiatry Res*. 2008 Oct;161(1):67–75.
128. van Zuiden M, Kavelaars A, Geuze E, Olff M, Heijnen CJ. Predicting PTSD: Pre-existing vulnerabilities in glucocorticoid-signaling and implications for preventive interventions. *Brain Behav Immun*. 2013 May;30:12–21.
129. van Zuiden M, Geuze E, Willemsen HL, Vermetten E, Maas M, Heijnen CJ, et al. Pre-existing high glucocorticoid receptor number predicting development of posttraumatic stress symptoms after military deployment. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2011 [cited 2016 Apr 8];

Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.ajp.2010.10050706>

130. Zatzick DF, Russo J, Pitman RK, Rivara F, Jurkovich G, Roy-Byrne P. Reevaluating the association between emergency department heart rate and the development of posttraumatic stress disorder: A public health approach. *Biol Psychiatry*. 2005 Jan;57(1):91–5.
131. Pole N, Neylan TC, Otte C, Henn-Hasse C, Metzler TJ, Marmar CR. Prospective Prediction of Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Using Fear Potentiated Auditory Startle Responses. *Biol Psychiatry*. 2009 Feb;65(3):235–40.
132. Harnett PH, Reid N, Loxton NJ, Lee N. The relationship between trait mindfulness, personality and psychological distress: A revised reinforcement sensitivity theory perspective. *Personal Individ Differ*. 2016 Sep;99:100–5.
133. Golier JA, Yehuda R, Bierer LM, Mitropoulou V, New AS, Schmeidler J, et al. The relationship of borderline personality disorder to posttraumatic stress disorder and traumatic events. *Am J Psychiatry*. 2003;160(11):2018–2024.
134. Axelrod SR, Morgan III CA, Southwick SM. Symptoms of posttraumatic stress disorder and borderline personality disorder in veterans of Operation Desert Storm. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2005 [cited 2015 Dec 13]; Available from: <http://ps.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.162.2.270>
135. Gil S. Pre-traumatic personality as a predictor of post-traumatic stress disorder among undergraduate students exposed to a terrorist attack: A prospective study in Israel. *Personal Individ Differ*. 2005 Sep;39(4):819–27.
136. O'Connor M, Elklit A. Attachment styles, traumatic events, and PTSD: a cross-sectional investigation of adult attachment and trauma. *Attach Hum Dev*. 2008 Mar;10(1):59–71.
137. Armour C, Elklit A, Shevlin M. Attachment typologies and posttraumatic stress disorder (PTSD), depression and anxiety: a latent profile analysis approach. *Eur J Psychotraumatology* [Internet]. 2011 Dec 15 [cited 2016 Jan 10];2(0). Available from: <http://www.eurojnlpsychotraumatol.net/index.php/ejpt/article/view/6018>
138. Bryant RA. Does dissociation further our understanding of PTSD? *J Anxiety Disord*. 2007 Jan;21(2):183–91.
139. Lanius RA, Vermetten E, Loewenstein RJ, Brand B, Schmahl C, Bremner JD, et al. Emotion Modulation in PTSD: Clinical and Neurobiological Evidence for a Dissociative Subtype. *Am J*

Psychiatry. 2010 Jun;167(6):640–7.

140. Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, Vermetten E, Lanius RA, Nievergelt CM, et al. Post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Dis Primer*. 2015 Oct 8;15057.

141. McFarlane AC. Biology Not Culture Explains Dissociation in Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry*. 2013 Feb;73(4):296–7.

142. Stein DJ, Koenen KC, Friedman MJ, Hill E, McLaughlin KA, Petukhova M, et al. Dissociation in Posttraumatic Stress Disorder: Evidence from the World Mental Health Surveys. *Biol Psychiatry*. 2013 Feb;73(4):302–12.

143. Birmes P, Brunet A, Carreras D, Ducassé J-L, Charlet J-P, Lauque D, et al. The predictive power of peritraumatic dissociation and acute stress symptoms for posttraumatic stress symptoms: a three-month prospective study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(7):1337–1339.

144. Birmes P, Carreras D, Ducassé J-L, Charlet J-P, Warner BA, Lauque D, et al. Peritraumatic dissociation, acute stress, and early posttraumatic stress disorder in victims of general crime. *Can J Psychiatry*. 2001;46(7):649–651.

145. Briere J, Scott C, Weathers F. Peritraumatic and persistent dissociation in the presumed etiology of PTSD. *Am J Psychiatry*. 2005;162(12):2295–2301.

146. van der Velden PG, Wittmann L. The independent predictive value of peritraumatic dissociation for PTSD symptomatology after type I trauma: A systematic review of prospective studies. *Clin Psychol Rev*. 2008 Jul;28(6):1009–20.

147. Afifi TO, Asmundson GJG, Taylor S, Jang KL. The role of genes and environment on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: A review of twin studies☆. *Clin Psychol Rev*. 2010 Feb;30(1):101–12.

148. Yehuda R, Cai G, Golier JA, Sarapas C, Galea S, Ising M, et al. Gene Expression Patterns Associated with Posttraumatic Stress Disorder Following Exposure to the World Trade Center Attacks. *Biol Psychiatry*. 2009 Oct;66(7):708–11.

149. Telch MJ, Beevers CG, Rosenfield D, Lee H-J, Reijntjes A, Ferrell RE, et al. 5-HTTLPR genotype potentiates the effects of war zone stressors on the emergence of PTSD, depressive and anxiety symptoms in soldiers deployed to Iraq. *World Psychiatry*. 2015;14(2):198–206.

150. Zannas AS, Provençal N, Binder EB. Epigenetics of Posttraumatic Stress Disorder: Current Evidence, Challenges, and Future Directions. *Biol Psychiatry*. 2015 Sep;78(5):327–35.

151. Bohacek J, Gapp K, Saab BJ, Mansuy IM. Transgenerational Epigenetic Effects on Brain Functions. *Biol Psychiatry*. 2013 Feb;73(4):313–20.
152. Charuvastra A, Cloitre M. Social Bonds and Posttraumatic Stress Disorder. *Annu Rev Psychol*. 2008 Jan;59(1):301–28.
153. Kaniasty K, Norris FH. Longitudinal linkages between perceived social support and posttraumatic stress symptoms: Sequential roles of social causation and social selection. *J Trauma Stress*. 2008 Jun;21(3):274–81.
154. Stevens JS, Jovanovic T. Role of social cognition in post-traumatic stress disorder: A review and meta-analysis. *Genes Brain Behav*. 2019 Jan;18(1):e12518.
155. Alegría M, Fortuna LR, Lin JY, Norris FH, Gao S, Takeuchi DT, et al. Prevalence, Risk, and Correlates of Posttraumatic Stress Disorder Across Ethnic and Racial Minority Groups in the United States: *Med Care*. 2013 Dec;51(12):1114–23.
156. Corbo V, Amick MA, Milberg WP, McGlinchey RE, Salat DH. Early life trauma is associated with altered white matter integrity and affective control. *J Psychiatr Res*. 2016 Aug;79:70–7.
157. Maes M, Delmeire L, Mylle J, Altamura C. Risk and preventive factors of post-traumatic stress disorder (PTSD): alcohol consumption and intoxication prior to a traumatic event diminishes the relative risk to develop PTSD in response to that trauma. *J Affect Disord*. 2001;63(1):113–121.
158. Roberts NP, Kitchiner NJ, Kenardy J, Bisson JI. Multiple session early psychological interventions for the prevention of post-traumatic stress disorder. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cited 2016 Jun 19]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006869.pub2>
159. Forneris CA, Gartlehner G, Brownley KA, Gaynes BN, Sonis J, Coker-Schwimmer E, et al. Interventions to Prevent Post-Traumatic Stress Disorder. *Am J Prev Med*. 2013 Jun;44(6):635–50.
160. Amos T, Stein DJ, Ipser JC. Pharmacological interventions for preventing post-traumatic stress disorder (PTSD). In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cited 2016 Apr 2]. Available

from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006239.pub2>

161. Marit Sijbrandij. Pharmacological-prevention-of-post-traumatic-stress-disorder-and-acute-stress-disorder-a-systematic-review-and-meta-analysis\_2015\_The-Lancet-Psychiatr.pdf. *Lancet J.* 2015 May;2:413–21.
162. Nixon RDV, Nehmy TJ, Ellis AA, Ball S-A, Menne A, McKinnon AC. Predictors of posttraumatic stress in children following injury: The influence of appraisals, heart rate, and morphine use. *Behav Res Ther.* 2010 Aug;48(8):810–5.
163. Richard A. Bryant. A Study of the Protective Function of Acute Morphine Administration on Subsequent Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry.* 2009;65:438–40.
164. Porto GP, Milanese LH, Rubin MA, Mello CF. Effect of morphine on the persistence of long-term memory in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 2015 May;232(10):1747–53.
165. Gibert L, Verdonk C, Tarquinio C, Falissard B, Hage WE, Trousselard M. 2015 Paris terrorist attacks: care guidance for the massive influx of psychologically traumatized civilian casualties. Helping victims to develop their capacity to create a safe and protective environment by leveraging social resources like family, and inner resources like mindfulness should optimize global resilience. *Eur J Trauma Dissociation.* 2018 Sep;S2468749918300371.
166. Knowles KA, Sripada RK, Defever M, Rauch SAM. Comorbid mood and anxiety disorders and severity of posttraumatic stress disorder symptoms in treatment-seeking veterans. *Psychol Trauma Theory Res Pract Policy.* 2019 May;11(4):451–8.
167. María-Ríos CE, Morrow JD. Mechanisms of Shared Vulnerability to Post-traumatic Stress Disorder and Substance Use Disorders. *Front Behav Neurosci.* 2020 Jan 31;14:6.
168. Gupta MA. Review of somatic symptoms in post-traumatic stress disorder. *Int Rev Psychiatry.* 2013 Feb;25(1):86–99.
169. Ramsawh HJ, Fullerton CS, Mash HBH, Ng THH, Kessler RC, Stein MB, et al. Risk for suicidal behaviors associated with PTSD, depression, and their comorbidity in the U.S. Army. *J Affect Disord.* 2014 Jun;161:116–22.
170. DeBeer BB, Kimbrel NA, Meyer EC, Gulliver SB, Morissette SB. Combined PTSD and depressive symptoms interact with post-deployment social support to predict suicidal ideation in Operation Enduring Freedom and Operation Iraqi Freedom veterans. *Psychiatry Res.* 2014 May;216(3):357–62.

171. Berenz EC, Roberson-Nay R, Latendresse SJ, Mezuk B, Gardner CO, Amstadter AB, et al. Posttraumatic stress disorder and alcohol dependence: Epidemiology and order of onset. *Psychol Trauma Theory Res Pract Policy*. 2017 Jul;9(4):485–92.
172. Hirsch M, Carli P, Nizard R, Riou B, Baroudjian B, Baubet T, et al. The medical response to multisite terrorist attacks in Paris. *The Lancet*. 2015 Dec;386(10012):2535–8.
173. Shalev A, Liberzon I, Marmar C. Post-Traumatic Stress Disorder. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2017 Jun 22;376(25):2459–69.
174. Goodwin R, Kaniasty K, Sun S, Ben-Ezra M. Psychological distress and prejudice following terror attacks in France. *J Psychiatr Res*. 2017 Aug;91:111–5.
175. Vandentorren S, Pirard P, Sanna A, Aubert L, Motreff Y, Dantchev N, et al. Healthcare provision and the psychological, somatic and social impact on people involved in the terror attacks in January 2015 in Paris: cohort study. *Br J Psychiatry*. 2018 Apr;212(04):207–14.
176. Shalev AY, Freedman S. PTSD Following Terrorist Attacks: A Prospective Evaluation. *Am J Psychiatry*. 2005 Jun;162(6):1188–91.
177. Rachel W. Thompson RW, Arnkoff DB, Glass CR. Conceptualizing Mindfulness and Acceptance as Components of Psychological Resilience to Trauma. *Trauma Violence Abuse*. 12(4):225–35.
178. Thompson BL, Waltz J. Mindfulness and experiential avoidance as predictors of posttraumatic stress disorder avoidance symptom severity. *J Anxiety Disord*. 2010 May;24(4):409–15.
179. Boyd JE, Lanius RA, McKinnon MC. Mindfulness-based treatments for posttraumatic stress disorder: a review of the treatment literature and neurobiological evidence. *J Psychiatry Neurosci*. 2018 Jan 1;43(1):7–25.
180. Lang AJ. Mindfulness in PTSD treatment. *Curr Opin Psychol*. 2017 Apr;14:40–3.
181. 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). Mazza M, editor. *PLOS ONE*. 2016 Oct 10;11(10):e0161645.
182. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorder (5th ed.)*. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
183. Blevins CA, Weathers FW, Davis MT, Witte TK, Domino JL. *The Posttraumatic Stress*



- Disorder Checklist for *DSM-5* (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation: Posttraumatic Stress Disorder Checklist for *DSM-5*. *J Trauma Stress*. 2015 Dec;28(6):489–98.
184. Birmes, P., Carreras, D, Charlet, J. P, Warner, B. A., Lauque, D., Schmitt, L. Peritraumatic dissociation and posttraumatic stress disorder in victims of violent assault. *J Nerv Ment Dis*. 2001;189:796–8.
185. Walach H, Buchheld N, Buttenmüller V, Kleinknecht N, Schmidt S. Measuring mindfulness - the Freiburg Mindfulness Inventory (FMI). *Ind Dif*. 2006;40:1543–55.
186. Trousselard M, Steiler D, Raphel C, Cian C, Duymedjian R, Claverie D, et al. Validation of a French version of the Freiburg Mindfulness Inventory-short version: relationships between mindfulness and stress in an adult population. *Biopsychosoc Med*. 2010;4(1):1.
187. R Development Core Team. R : a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL : <http://www.R-project.org>. 2015.
188. Fox J, Weisberg S, Adler D, Bates D. *car: Companion to Applied Regression*. 2015.
189. Carstensen B, Plummer M, Laara E, Hills M. *Epi: A Package for Statistical Analysis in Epidemiology*. 2016.
190. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1995;52(12):1048–1060.
191. Bryant RA. Does dissociation further our understanding of PTSD? *J Anxiety Disord*. 2007 Jan;21(2):183–91.
192. Cardena E, Koopman C, Classen C, Waelde LC, Spiegel D. Psychometric properties of the Stanford Acute Stress Reaction Questionnaire (SASRQ): A valid and reliable measure of acute stress. *J Trauma Stress*. 2000;13(4):719–734.
193. Smith BW, Ortiz, JA, Steffen LE, Tooley EM, Wiggins KT, Yeater EA, et al. Mindfulness is associated with fewer PTSD symptoms, depressive symptoms, physical symptoms, and alcohol problems in urban firefighters. *J Consult Clin Psychol*. 2011 Oct;79(5):613–7.
194. Hilton L, Maher AR, Colaiaco B, Apaydin E, Sorbero ME, Booth M, et al. Meditation for posttraumatic stress: Systematic review and meta-analysis. *Psychol Trauma Theory Res Pract Policy*. 2017 Jul;9(4):453–60.
195. Polusny MA, Erbes CR, Thuras P, Moran A, Lamberty GJ, Collins RC, et al. Mindfulness-

Based Stress Reduction for Posttraumatic Stress Disorder Among Veterans: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Aug 4;314(5):456.

196. Bryant RA. Social attachments and traumatic stress. *Eur J Psychotraumatology* [Internet]. 2016 Mar 18 [cited 2016 Oct 2];7. Available from: <http://www.eurojnllofpsychotraumatol.net/index.php/ejpt/article/view/29065>

197. Cohidon, C. Prévalence des troubles de santé mentale et conséquences sur l'activité professionnelle en France dans l'enquête "Santé mentale en population générale : images et réalités." INVS; 2007 Aug.

198. Steenkamp MM, Boasso AM, Nash WP, Larson JL, Lubin RE, Litz BT. PTSD symptom presentation across the deployment cycle. *J Affect Disord*. 2015 May;176:87–94.

199. Karstoft K-I, Statnikov A, Andersen SB, Madsen T, Galatzer-Levy IR. Early identification of posttraumatic stress following military deployment: Application of machine learning methods to a prospective study of Danish soldiers. *J Affect Disord*. 2015 Sep;184:170–5.

200. Gibert L, Verdonk C, Tarquinio C, Falissard B, Hage WE, Trousselard M. 2015 Paris terrorist attacks: care guidance for the massive influx of psychologically traumatized civilian casualties. Helping victims to develop their capacity to create a safe and protective environment by leveraging social resources like family, and inner resources like mindfulness should optimize global resilience. *Eur J Trauma Dissociation* [Internet]. 2018 Sep [cited 2019 Apr 29]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468749918300371>

201. Debell F, Fear NT, Head M, Batt-Rawden S, Greenberg N, Wessely S, et al. A systematic review of the comorbidity between PTSD and alcohol misuse. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2014 Sep;49(9):1401–25.

202. Berenz EC, Roberson-Nay R, Latendresse SJ, Mezuk B, Gardner CO, Amstadter AB, et al. Posttraumatic stress disorder and alcohol dependence: Epidemiology and order of onset. *Psychol Trauma Theory Res Pract Policy*. 2017 Jul;9(4):485–92.

203. Shen Y-C, Cunha JM, Williams TV. Time-varying associations of suicide with deployments, mental health conditions, and stressful life events among current and former US military personnel: a retrospective multivariate analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016 Nov;3(11):1039–48.

204. Nichter B, Norman S, Haller M, Pietrzak RH. Physical health burden of PTSD, depression, and their comorbidity in the U.S. veteran population: Morbidity, functioning, and disability. *J*

Psychosom Res. 2019 Sep;124:109744.

205. Forbes D, Creamer M, Phelps A, Bryant R, McFarlane A, Devilley GJ, et al. Australian Guidelines for the Treatment of Adults with Acute Stress Disorder and Post-Traumatic Stress Disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2007 Aug;41(8):637–48.

206. Qi W, Gevonden M, Shalev A. Prevention of Post-Traumatic Stress Disorder After Trauma: Current Evidence and Future Directions. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Feb;18(2):20.

207. Roberts NP, Kitchiner NJ, Kenardy J, Lewis CE, Bisson JI. Early psychological intervention following recent trauma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Psychotraumatology*. 2019 Dec 31;10(1):1695486.

208. Amos T, Stein DJ, Ipser JC. Pharmacological interventions for preventing post-traumatic stress disorder (PTSD). In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cited 2016 Apr 2]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006239.pub2>

209. Solomon Z. Trajectories of PTSD: A 20-Year Longitudinal Study. *Am J Psychiatry*. 2006 Apr 1;163(4):659.

210. Tang Y-Y, Hölzel BK, Posner MI. The neuroscience of mindfulness meditation. *Nat Rev Neurosci*. 2015 Apr;16(4):213–25.

211. 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). Mazza M, editor. *PLOS ONE*. 2016 Oct 10;11(10):e0161645.

212. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorder* (5th ed.). Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.

213. Trousselard M, Steiler D, Raphel C, Cian C, Duymedjian R, Claverie D, et al. Validation of a French version of the Freiburg Mindfulness Inventory-short version: relationships between mindfulness and stress in an adult population. *Biopsychosoc Med*. 2010;4(1):1.

214. Hirsch M, Carli P, Nizard R, Riou B, Baroudjian B, Baubet T, et al. The medical response to multisite terrorist attacks in Paris. *The Lancet*. 2015 Dec;386(10012):2535–8.

215. Birmes P, Brunet A, Benoit M, Defer S, Hatton L, Sztulman H, et al. Validation of the Peritraumatic Dissociative Experiences Questionnaire self-report version in two samples of French-speaking individuals exposed to trauma. *Eur Psychiatry*. 2005 Mar;20(2):145–51.

216. Xue C, Ge Y, Tang B, Liu Y, Kang P, Wang M, et al. A Meta-Analysis of Risk Factors for Combat-Related PTSD among Military Personnel and Veterans. Schmahl C, editor. PLOS ONE. 2015 Mar 20;10(3):e0120270.
217. Bangasser DA, Wicks B. Sex-specific mechanisms for responding to stress: Sex-Specific Stress Response Mechanisms. J Neurosci Res. 2017 Jan 2;95(1–2):75–82.
218. Maes M, Delmeire L, Mylle J, Altamura C. Risk and preventive factors of post-traumatic stress disorder (PTSD): alcohol consumption and intoxication prior to a traumatic event diminishes the relative risk to develop PTSD in response to that trauma. J Affect Disord. 2001;63(1):113–121.
219. Becker HC. Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking. Neuropharmacology. 2017 Aug;122:115–26.
220. Birmes P, Brunet A, Carreras D, Ducassé J-L, Charlet J-P, Lauque D, et al. The predictive power of peritraumatic dissociation and acute stress symptoms for posttraumatic stress symptoms: a three-month prospective study. Am J Psychiatry. 2003;160(7):1337–1339.
221. Bryant RA. Social attachments and traumatic stress. Eur J Psychotraumatology [Internet]. 2016 Mar 18 [cited 2016 Oct 2];7. Available from: <http://www.eurojnllofpsychotraumatol.net/index.php/ejpt/article/view/29065>
222. Adams SW, Bowler RM, Russell K, Brackbill RM, Li J, Cone JE. PTSD and comorbid depression: Social support and self-efficacy in World Trade Center tower survivors 14–15 years after 9/11. Psychol Trauma Theory Res Pract Policy. 2019 Feb;11(2):156–64.
223. Kaniasty K, Norris FH. Longitudinal linkages between perceived social support and posttraumatic stress symptoms: Sequential roles of social causation and social selection. J Trauma Stress. 2008 Jun;21(3):274–81.
224. Blevins CA, Weathers FW, Davis MT, Witte TK, Domino JL. The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for *DSM-5* (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation: Posttraumatic Stress Disorder Checklist for *DSM-5*. J Trauma Stress. 2015 Dec;28(6):489–98.
225. Kabat-Zinn J. Full Catastrophe Living. 1994.
226. Keng S-L, Smoski MJ, Robins CJ. Effects of mindfulness on psychological health: A review of empirical studies. Clin Psychol Rev. 2011 Aug;31(6):1041–56.
227. Polusny MA, Erbes CR, Thuras P, Moran A, Lamberty GJ, Collins RC, et al. Mindfulness-

- Based Stress Reduction for Posttraumatic Stress Disorder Among Veterans: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Aug 4;314(5):456.
228. Possemato K, Bergen-Cico D, Treatman S, Allen C, Wade M, Pigeon W. A Randomized Clinical Trial of Primary Care Brief Mindfulness Training for Veterans With PTSD: Brief Mindfulness Program for Veterans With PTSD. *J Clin Psychol*. 2016 Mar;72(3):179–93.
229. Khoury B, Lecomte T, Fortin G, Masse M, Therien P, Bouchard V, et al. Mindfulness-based therapy: A comprehensive meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2013 Aug;33(6):763–71.
230. Chiesa A. The Difficulty of Defining Mindfulness: Current Thought and Critical Issues. *Mindfulness*. 2013 Sep;4(3):255–68.
231. Kiken LG, Garland EL, Bluth K, Palsson OS, Gaylord SA. From a state to a trait: Trajectories of state mindfulness in meditation during intervention predict changes in trait mindfulness. *Personal Individ Differ*. 2015 Jul;81:41–6.
232. Shonin E, Van Gordon W. The Mechanisms of Mindfulness in the Treatment of Mental Illness and Addiction. *Int J Ment Health Addict*. 2016 Oct;14(5):844–9.
233. Badura-Brack AS, Naim R, Ryan TJ, Levy O, Abend R, Khanna MM, et al. Effect of Attention Training on Attention Bias Variability and PTSD Symptoms: Randomized Controlled Trials in Israeli and U.S. Combat Veterans. *Am J Psychiatry*. 2015 Dec;172(12):1233–41.
234. Boden MT, Bernstein A, Walser RD, Bui L, Alvarez J, Bonn-Miller MO. Changes in facets of mindfulness and posttraumatic stress disorder treatment outcome. *Psychiatry Res*. 2012 Dec;200(2–3):609–13.
235. Lindsay EK, Creswell JD. Mechanisms of mindfulness training: Monitor and Acceptance Theory (MAT). *Clin Psychol Rev*. 2017 Feb;51:48–59.
236. Lindsay EK, Creswell JD. Mindfulness, acceptance, and emotion regulation: perspectives from Monitor and Acceptance Theory (MAT). *Curr Opin Psychol*. 2019 Aug;28:120–5.
237. Khoury B, Sharma M, Rush SE, Fournier C. Mindfulness-based stress reduction for healthy individuals: A meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2015 Jun;78(6):519–28.
238. Hepp U, Gamma A, Milos G, Eich D, Ajdacic-Gross V, Ro W, et al. Inconsistency in reporting potentially traumatic events. :6.
239. Morgan A, Sinclair H, Tan A, Thomas E, Castle R. Can scuba diving offer therapeutic benefit to military veterans experiencing physical and psychological injuries as a result of

- combat? A service evaluation of Depththerapy UK. *Disabil Rehabil.* 2019 Nov 6;41(23):2832–40.
240. Beneton F, Michoud G, Coulange M, Laine N, Ramdani C, Borgnetta M, et al. Recreational Diving Practice for Stress Management: An Exploratory Trial. *Front Psychol.* 2017 Dec 18;8:2193.
241. Kandola A, Vancampfort D, Herring M, Rebar A, Hallgren M, Firth J, et al. Moving to Beat Anxiety: Epidemiology and Therapeutic Issues with Physical Activity for Anxiety. *Curr Psychiatry Rep.* 2018 Aug;20(8):63.
242. Hegberg NJ, Hayes JP, Hayes SM. Exercise Intervention in PTSD: A Narrative Review and Rationale for Implementation. *Front Psychiatry.* 2019 Mar 21;10:133.
243. Fetzner MG, Asmundson GJG. Aerobic Exercise Reduces Symptoms of Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Cogn Behav Ther.* 2015 Jul 4;44(4):301–13.
244. Herrero JL, Khuvis S, Yeagle E, Cerf M, Mehta AD. Breathing above the brain stem: volitional control and attentional modulation in humans. *J Neurophysiol.* 2018 Jan 1;119(1):145–59.
245. Yang Y, Wang J-Z. From Structure to Behavior in Basolateral Amygdala-Hippocampus Circuits. *Front Neural Circuits.* 2017 Oct 31;11:86.
246. Madan CR, Scott SME, Kensinger EA. Positive emotion enhances association-memory. *Emotion.* 2019 Jun;19(4):733–40.
247. Gerritsen RJS, Band GPH. Breath of Life: The Respiratory Vagal Stimulation Model of Contemplative Activity. *Front Hum Neurosci.* 2018 Oct 9;12:397.
248. Head M, Goodwin L, Debell F, Greenberg N, Wessely S, Fear NT. Post-traumatic stress disorder and alcohol misuse: comorbidity in UK military personnel. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2016 Aug;51(8):1171–80.
249. Gielen N, Krumeich A, Havermans RC, Smeets F, Jansen A. Why clinicians do not implement integrated treatment for comorbid substance use disorder and posttraumatic stress disorder: a qualitative study. *Eur J Psychotraumatology.* 2014 Dec;5(1):22821.
250. Taylor M, Petrakis I, Ralevski E. Treatment of alcohol use disorder and co-occurring PTSD. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2017 Jul 4;43(4):391–401.
251. Lavoie V, Langlois R, Simoneau H, Guay S. État de stress post-traumatique et troubles liés à l'utilisation d'une substance : interrelations et modèles thérapeutiques intégrés. *J*

Thérapie Comport Cogn. 2008 Sep;18(3):92–7.

252. Watkins LE, Sippel LM, Pietrzak RH, Hoff R, Harpaz-Rotem I. Co-occurring aggression and suicide attempt among veterans entering residential treatment for PTSD: The role of PTSD symptom clusters and alcohol misuse. *J Psychiatr Res.* 2017 Apr;87:8–14.

253. Rojas SM, Bujarski S, Babson KA, Dutton CE, Feldner MT. Understanding PTSD comorbidity and suicidal behavior: Associations among histories of alcohol dependence, major depressive disorder, and suicidal ideation and attempts. *J Anxiety Disord.* 2014 Apr;28(3):318–25.

254. Gibert L, Verdonk C, Tarquinio C, Falissard B, Hage WE, Trousselard M. 2015 Paris terrorist attacks: care guidance for the massive influx of psychologically traumatized civilian casualties. Helping victims to develop their capacity to create a safe and protective environment by leveraging social resources like family, and inner resources like mindfulness should optimize global resilience. *Eur J Trauma Dissociation [Internet].* 2018 Sep [cited 2019 Jun 14]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468749918300371>

255. Lee DJ, Liverant GI, Lowmaster SE, Gradus JL, Sloan DM. PTSD and reasons for living: Associations with depressive symptoms and alcohol use. *Psychiatry Res.* 2014 Nov;219(3):550–5.

256. McLean CP, Su Y-J, Foa EB. Posttraumatic stress disorder and alcohol dependence: Does order of onset make a difference? *J Anxiety Disord.* 2014 Dec;28(8):894–901.

257. Sells JR, Waters AJ, Schwandt ML, Kwako LE, Heilig M, George DT, et al. Characterization of comorbid PTSD in treatment-seeking alcohol dependent inpatients: Severity and personality trait differences. *Drug Alcohol Depend.* 2016 Jun;163:242–6.

258. Back S, Jackson J, Sonne S, Brady K. Alcohol dependence and posttraumatic stress disorder: differences in clinical presentation and response to cognitive–behavioral therapy by order of onset. *J Subst Abuse Treat.* 2005 Jul;29(1):29–37.

259. Breslau N. Psychiatric Sequelae of Posttraumatic Stress Disorder in Women. *Arch Gen Psychiatry.* 1997 Jan 1;54(1):81.

260. Brunault P, Lebigre K, Idrik F, Mauge D, Adam P, El Ayoubi H, et al. Posttraumatic Stress Disorder Is a Risk Factor for Multiple Addictions in Police Officers Hospitalized for Alcohol. *Eur Addict Res.* 2019;25(4):198–206.

261. Kline A, Weiner MD, Ciccone DS, Interian A, Hill LSt, Losonczy M. Increased risk of alcohol dependency in a cohort of National Guard troops with PTSD: A longitudinal study. *J Psychiatr Res.* 2014 Mar;50:18–25.
262. Fetzner MG, McMillan KA, Sareen J, Asmundson GJG. What is the association between traumatic life events and alcohol abuse/dependence in people with and without PTSD? Findings from a nationally representative sample. *Depress Anxiety.* 2011 Aug;28(8):632–8.
263. Vandentorren S, Pirard P, Sanna A, Aubert L, Motreff Y, Dantchev N, et al. Healthcare provision and the psychological, somatic and social impact on people involved in the terror attacks in January 2015 in Paris: cohort study. *Br J Psychiatry.* 2018 Apr;212(04):207–14.
264. Hirsch M, Carli P, Nizard R, Riou B, Baroudjian B, Baubet T, et al. The medical response to multisite terrorist attacks in Paris. *The Lancet.* 2015 Dec;386(10012):2535–8.
265. Gache P, Michaud P, Landry U, Accietto C, Arfaoui S, Wenger O, et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a Screening Tool for Excessive Drinking in Primary Care: Reliability and Validity of a French Version: *Alcohol Clin Exp Res.* 2005 Nov;29(11):2001–7.
266. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. Original: English Distribution: General. :41.
267. Ashbaugh, A., 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;
268. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorder (5th ed.). Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
269. Blevins CA, Weathers FW, Davis MT, Witte TK, Domino JL. The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for *DSM-5* (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation: Posttraumatic Stress Disorder Checklist for *DSM-5*. *J Trauma Stress.* 2015 Dec;28(6):489–98.
270. PTSD: National Center for PTSD. PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5) [Internet]. Available from: <https://www.ptsd.va.gov/professional/assessment/adult-sr/ptsd-checklist.asp>
271. Walach H, Buchheld N, Buttenmüller V, Kleinknecht N, Schmidt S. Measuring mindfulness - the Freiburg Mindfulness Inventory (FMI). *Ind Dif.* 2006;40:1543–55.
272. Trousselard M, Steiler D, Raphel C, Cian C, Duymedjian R, Claverie D, et al. Validation of a French version of the Freiburg Mindfulness Inventory-short version: relationships between



mindfulness and stress in an adult population. *Biopsychosoc Med*. 2010;4(1):1.

273. R : a language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL : <http://www.R-project.org>. 2015.

274. Fox J, Weisberg S, Adler D, Bates D. *car: Companion to Applied Regression*. 2015.

275. Carstensen B, Plummer M, Laara E, Hills M. *Epi: A Package for Statistical Analysis in Epidemiology*. 2016.

276. Mcmanus S, Meltzer H, Brugha T, Bebbington P, Jenkins R. Adult psychiatric morbidity in England, 2007: Results of a household survey [Internet]. Unpublished; 2009 [cited 2019 Jun 10]. Available from: <http://rgdoi.net/10.13140/2.1.1563.5205>

277. Esser MB, Hedden SL, Kanny D, Brewer RD, Gfroerer JC, Naimi TS. Prevalence of Alcohol Dependence Among US Adult Drinkers, 2009–2011. *Prev Chronic Dis* [Internet]. 2014 Nov 20 [cited 2018 Jul 23];11. Available from: [http://www.cdc.gov/pcd/issues/2014/14\\_0329.htm](http://www.cdc.gov/pcd/issues/2014/14_0329.htm)

278. Global status report on alcohol and health, 2014 [Internet]. 2014 [cited 2018 Jul 23]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf?ua=1)

279. Sancho M, De Gracia M, Rodríguez RC, Mallorquí-Bagué N, Sánchez-González J, Trujols J, et al. Mindfulness-Based Interventions for the Treatment of Substance and Behavioral Addictions: A Systematic Review. *Front Psychiatry* [Internet]. 2018 Mar 29 [cited 2018 Jun 2];9. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2018.00095/full>

280. Erol A, Karpyak VM. Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: Contemporary knowledge and future research considerations. *Drug Alcohol Depend*. 2015 Nov;156:1–13.

281. Gradus JL, Leatherman S, Curreri A, Myers LG, Ferguson R, Miller M. Gender differences in substance abuse, PTSD and intentional self-harm among veterans health administration patients. *Drug Alcohol Depend*. 2017 Feb;171:66–9.

282. Blanco C, Xu Y, Brady K, Pérez-Fuentes G, Okuda M, Wang S. Comorbidity of posttraumatic stress disorder with alcohol dependence among US adults: Results from National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions. *Drug Alcohol Depend*. 2013 Oct;132(3):630–8.

283. Kaysen D, Simpson T, Dillworth T, Larimer ME, Gutner C, Resick PA. Alcohol problems

- and posttraumatic stress disorder in female crime victims. *J Trauma Stress*. 2006 Jun;19(3):399–403.
284. North C, Nixon S, Shariat S, Mallonee S, Mc Millen J, Spitznagel E, et al. Psychiatric disorders among survivors of the Oklahoma City bombing. *JAMA*. 1999;
285. Nandrino J-L, Gandolphe M-C, El Haj M. Autobiographical memory compromise in individuals with alcohol use disorders: Towards implications for psychotherapy research. *Drug Alcohol Depend*. 2017 Oct;179:61–70.
286. Gilpin NW, Weiner JL. Neurobiology of comorbid post-traumatic stress disorder and alcohol-use disorder: Neurobiology of comorbid PTSD and AUD. *Genes Brain Behav*. 2017 Jan;16(1):15–43.
287. Wolf EJ, Miller MW, Krueger RF, Lyons MJ, Tsuang MT, Koenen KC. Posttraumatic stress disorder and the genetic structure of comorbidity. *J Abnorm Psychol*. 2010;119(2):320–30.
288. Davies RL, Prince MA, Bravo AJ, Kelley ML, Crain TL. Moral Injury, Substance Use, and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Among Military Personnel: An Examination of Trait Mindfulness as a Moderator. *J Trauma Stress* [Internet]. 2019 May 29 [cited 2019 Jun 13]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jts.22403>
289. Cohen BE, Edmondson D, Kronish IM. State of the Art Review: Depression, Stress, Anxiety, and Cardiovascular Disease. *Am J Hypertens*. 2015 Nov;28(11):1295–302.
290. El-Gabalawy R, Blaney C, Tsai J, Sumner JA, Pietrzak RH. Physical health conditions associated with full and subthreshold PTSD in U.S. military veterans: Results from the National Health and Resilience in Veterans Study. *J Affect Disord*. 2018 Feb;227:849–53.
291. Peteet JR. COVID-19 Anxiety. *J Relig Health* [Internet]. 2020 May 15 [cited 2020 May 25]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10943-020-01041-4>
292. Qiu J, Shen B, Zhao M, Wang Z, Xie B, Xu Y. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *Gen Psychiatry*. 2020 Mar;33(2):e100213.
293. Clark JE, Watson S, Friston KJ. What is mood? A computational perspective. *Psychol Med*. 2018 Oct;48(14):2277–84.
294. Fletcher PC, Frith CD. Perceiving is believing: a Bayesian approach to explaining the positive symptoms of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*. 2009 Jan;10(1):48–58.

295. Linson A, Friston K. Reframing PTSD for computational psychiatry with the active inference framework. *Cognit Neuropsychiatry*. 2019 Sep 3;24(5):347–68.
296. Teglas E, Vul E, Girotto V, Gonzalez M, Tenenbaum JB, Bonatti LL. Pure Reasoning in 12-Month-Old Infants as Probabilistic Inference. *Science*. 2011 May 27;332(6033):1054–9.
297. Aitchison L, Lengyel M. With or without you: predictive coding and Bayesian inference in the brain. *Curr Opin Neurobiol*. 2017 Oct;46:219–27.
298. Grove TB, Yao B, Mueller SA, McLaughlin M, Ellingrod VL, McClinnis MG, et al. A Bayesian model comparison approach to test the specificity of visual integration impairment in schizophrenia or psychosis. *Psychiatry Res*. 2018 Jul;265:271–8.
299. Manjaly Z-M, Iglesias S. A Computational Theory of Mindfulness Based Cognitive Therapy from the “Bayesian Brain” Perspective. *Front Psychiatry*. 2020 May 15;11:404.
300. Kersten D, Mamassian P, Yuille A. Object Perception as Bayesian Inference. *Annu Rev Psychol*. 2004 Feb;55(1):271–304.
301. Biggs QM, Ursano RJ, Wang J, Krantz DS, Carr RB, Wynn GH, et al. Daily variation in post traumatic stress symptoms in individuals with and without probable post traumatic stress disorder. *BMC Psychiatry*. 2019 Dec;19(1):56.
302. Kessler RC, Rose S, Koenen KC, Karam EG, Stang PE, Stein DJ, et al. How well can post-traumatic stress disorder be predicted from pre-trauma risk factors? An exploratory study in the WHO World Mental Health Surveys. *World Psychiatry*. 2014;13(3):265–274.
303. Kimbrough E, Magyari T, Langenberg P, Chesney M, Berman B. Mindfulness intervention for child abuse survivors. *J Clin Psychol*. 2009;n/a-n/a.
304. Bryant RA. Social attachments and traumatic stress. *Eur J Psychotraumatology*. 2016 Dec;7(1):29065.
305. DiGangi JA, Gomez D, Mendoza L, Jason LA, Keys CB, Koenen KC. Pretrauma risk factors for posttraumatic stress disorder: A systematic review of the literature. *Clin Psychol Rev*. 2013 Aug;33(6):728–44.

## Résumé

Le TSPT est une maladie fréquente chronique et invalidante. Les traitements curatifs ne sont que partiellement efficaces et les programmes de prévention peu « protocolisés ». La pleine conscience apporte des bénéfices dans les pathologies liées au stress. Notre objectif principal est de montrer le rôle protecteur clé de la pleine conscience contre le TSPT. Le bénéfice clinique attendu est l'intégration de la pleine conscience dans des programmes de prévention du TSPT. Nous posons deux questions principales.

**Question 1** : La pleine conscience est-elle un facteur protecteur clé de l'évolution du TSPT ?

Le cadre théorique pour répondre à cette première question est celui d'une étude de cohorte prospective sur 133 sujets pendant 54 mois (BV13). Nous concluons que la pleine conscience est un facteur protecteur fort et constant de 6 à 54 mois. Les odds ratios ajustés sont 0,81 (six mois), 0,88 (18 mois), 0,82 (30 mois), et 0,81 (54 mois). Ils sont tous significatifs.

**Question 2** : La pleine conscience est-elle un facteur protecteur modifiable du TSPT ?

Le cadre théorique pour répondre à cette deuxième question est celui d'un essai thérapeutique randomisé contrôlé incluant 34 sujets lors d'un stage de 10 jours en Guadeloupe. Un groupe a réalisé un stage de plongée en pleine conscience. Le groupe contrôle a réalisé un stage multisports. Nous concluons que la pleine conscience est un facteur protecteur modifiable du TSPT mais que cela nécessite un entraînement constant pour que cette amélioration s'inscrive dans le temps.

Pendant notre cheminement, dans le cadre des préventions primaire, secondaire et tertiaire du TSPT nous répondons aussi aux **questions subsidiaires** suivantes :

Quelle est l'évolution de la prévalence du TSPT ?

La prévalence du TSPT à 6 mois s'élève à 74 % à six mois puis diminue régulièrement avec le temps, mais reste à 42 % à 54 mois.

Comment caractériser l'évolution du TSA au TSPT ?

Le TSA serait une entité à part, les individus de genre féminin y seraient plus sensibles et l'intervalle libre entre le TSA et le TSPT pourrait être long de un à six mois.

Quels sont les autres facteurs de risque de développer le TSPT ? Le soutien social est un facteur protecteur après 18 mois. Le trouble de stress aigu sévère et la dissociation péri-traumatique sont des facteurs de risque du TSPT respectivement à six mois et à 18 mois.

La pleine conscience protège-t-elle d'un élément de stress supplémentaire ?

La pleine conscience est un facteur protecteur face aux stressseurs externes similaires à la crise sanitaire liée à la COVID-19. Le TSPT est médiateur de la relation entre la disposition de pleine conscience et le niveau de stress engendré par la crise sanitaire de la COVID-19.

Comment caractériser les comorbidités addictives et somatiques du TSPT ?

Le TSPT est un facteur de risque de développer un Trouble de l'Usage de l'Alcool. Le nombre de pathologies somatiques perçues comme une conséquence du TSPT est proportionnel au score PCL-5.

Comment modéliser l'évolution dynamique du TSPT ?

Le paradigme bayésien pose les bases d'une modélisation du TSPT incluant comme paramètre premier la disposition de pleine conscience de l'individu. Les modèles stochastiques pourraient servir à la modélisation de l'impact psychiatrique d'un événement du type des attentats terroristes. Ils intégreraient les différents facteurs de risque comme paramètres et en particulier la pleine conscience.

**Au total, la pleine conscience est un facteur protecteur solide du TSPT qu'il pourrait être pertinent d'intégrer dans des programmes de prévention primaire, secondaire et tertiaire.**