



**HAL**  
open science

# Dysrégulation autonome et vulnérabilité cognitivo-émotionnelle dans les troubles à symptomatologie somatique : modulation par le biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque

Séphora Minjoz

► **To cite this version:**

Séphora Minjoz. Dysrégulation autonome et vulnérabilité cognitivo-émotionnelle dans les troubles à symptomatologie somatique : modulation par le biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque. Psychologie. Université Savoie Mont Blanc, 2023. Français. NNT : 2023CHAMA032 . tel-04500291

**HAL Id: tel-04500291**

**<https://theses.hal.science/tel-04500291>**

Submitted on 11 Mar 2024

**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.

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

### DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ SAVOIE MONT BLANC

Spécialité : **Sciences cognitives, Psychologie et Neurocognition**

Arrêté ministériel : 25 Mai 2016

Présentée par

### Séphora MINJOZ

Thèse dirigée par **Sonia PELLISSIER (Maîtresse de conférences, Univ. Savoie Mont Blanc)** et **Pascal HOT (Professeur des Universités, Univ. Savoie Mont Blanc)**,

préparée au sein du **Laboratoire Interuniversitaire de Psychologie : Personnalité, Cognition et Changement Social (LIP/PC2S, EA 4145)** et du **Laboratoire de Psychologie et Neurocognition (LPNC, UMR CNRS 5105)** dans l'École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement (EDISCE)

## Dysrégulation autonome et vulnérabilité cognitivo-émotionnelle dans les troubles à symptomatologie somatique : modulation par le biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque

Thèse soutenue publiquement le **28 septembre 2023**, devant le jury composé de :

**Dr. Marion TROUSSELARD**

Professeure agrégée, Ecole du Val-de-Grâce, Rapportrice

**Dr. Cécile DANTZER**

Maîtresse de conférences, Université de Bordeaux, Rapportrice

**Pr. Cédric LEMOGNE**

Professeur des Universités – Praticien hospitalier, Université Paris Cité, Examineur

**Dr. Stéphanie KHALFA**

Chargée de recherche CNRS, Université Aix-Marseille, Examinatrice

**Pr. Céline BAEYENS**

Professeure des Universités, Université Grenoble Alpes, Examinatrice, Présidente du jury

**Pr. Abdel Halim BOUDOUKHA**

Professeur des Universités, Université de Nantes, Examineur

**Dr. Sonia PELLISSIER**

Maîtresse de conférences, Université Savoie Mont Blanc, Directrice de thèse

**Pr. Pascal HOT**

Professeur des Universités, Université Savoie Mont Blanc, Directeur de thèse

**Pr. Bruno BONAZ**

Professeur des Universités – Praticien hospitalier, CHU Grenoble Alpes, Membre invité



*« It's not stress that kill us, it is our reaction to it. »*  
*« Ce n'est pas le stress qui nous tue, c'est la réaction qu'il suscite en nous. »*  
Hans Selye (1956)



# Remerciements

---

Tout d'abord, je tiens à remercier les membres de mon jury Marion Trousselard, Cécile Dantzer, Céline Baeyens, Stéphanie Khalifa, Cédric Lemogne, Abdel Halim Boudoukha et Bruno Bonaz d'avoir accepté d'évaluer et d'examiner mon travail de thèse en vous impliquant dans mon jury. C'est un grand honneur.

Mille mercis à mes deux directeurs de thèse, Sonia Pellissier et Pascal Hot (duo de choc), qui ont accepté de m'accompagner tout au long de cette thèse. Merci pour votre soutien, votre bienveillance, votre écoute, votre optimisme, votre gentillesse, votre disponibilité, vos idées, vos blagues, votre complémentarité, votre capacité à réduire de moitié mes documents écrits (la thèse aurait fait 600 pages sinon) et pour votre capacité redoutable à trouver des financements, et ce, depuis le début de mon master en 2015. Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir permis de commencer et de finaliser ce travail. Merci pour votre implication dans ce projet et dans ma formation, de m'avoir aidé à développer mon esprit critique, mon autonomie, ma créativité, ma confiance en moi et de m'avoir toujours poussée vers le haut même dans les moments difficiles. Merci pour l'équipe que vous formez. Afin de rester synthétique (une compétence sur laquelle je travaille encore...), un grand merci pour votre encadrement qui a été d'une grande qualité tant au niveau scientifique que relationnel. Ce fut un réel plaisir d'évoluer à vos côtés et il est difficile pour moi de trouver les mots pour décrire toutes les raisons pour lesquelles je vous suis reconnaissante. Malgré ma grande capacité à douter, il y a une chose dont je suis aujourd'hui certaine, c'est que j'ai fait le bon choix en me lançant dans l'aventure de la thèse avec vous.

Je tiens également à remercier Delphine Grynberg et Chantal Delon-Martin qui ont accepté de prendre part à mon suivi individualisé de thèse. Merci pour votre suivi, votre écoute bienveillante et vos conseils.

Merci également à tous les membres du département de psychologie de l'USMB, aux membres du LPNC et du LIP/PC2S, de Chambéry et de Grenoble. Merci pour les échanges en ateliers, les idées partagées et votre bonne humeur. Merci à Sandrine Charquet pour ta gentillesse et pour m'avoir toujours aiguillée dans les démarches administratives. Un grand merci à Jessica Bourgin pour avoir passé du temps dans le box 6, pour tes mails légendaires et pour avoir contribué à construire cette horrible tâche de stress. Enfin, merci à Julie pour ton dynamisme, ton efficacité et ta bonne humeur.

Je tiens à remercier l'IDEX NeuroCog UGA, et la Fondation Université Savoie Mont Blanc pour m'avoir accordé un financement de 3 ans de thèse et une prolongation de ce financement ce qui m'a permis de finaliser ce travail de thèse dans des conditions optimales.

Je tiens également à remercier les membres des services de Neurologie fonctionnelle et d'Hépatogastroentérologie et de la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation du CHU Grenoble Alpes qui m'ont aidée à mettre en place et à réaliser les protocoles cliniques auprès des patients. Merci également au secrétariat EEG pour la réservation des salles et pour nous avoir permis de réaliser des expérimentations les week-ends. Je tiens à remercier tout particulièrement Dr. Laurent Vercueil et Dr. Céline Sabourdy pour avoir accepté de participer à ce projet et pour le recrutement des patients CNEP. De la même manière, je tiens à remercier Pr. Bruno Bonaz

et Valérie Sinniger pour avoir porté ce projet, pour le recrutement des patients SII, et pour vos conseils et échanges toujours constructifs.

Merci à tous les participants de mes différentes études, étudiants en psychologie de l'USMB, participants tout venants ainsi que les personnes souffrant du SII ou de CNEP. Tout ce travail, c'est grâce à vous ! Je sais que ce protocole n'était pas simple, souvent long (merci la physio...) et je tiens à m'excuser de ne pas vous avoir laissé dormir durant les 30 minutes de mesure. Je vous suis très reconnaissante pour le temps que vous avez accordé à mes recherches, pour vos retours très enrichissants et pour nous pousser à poursuivre ces travaux. Merci de nous avoir fait confiance, de nous avoir partagé vos ressentis et vos expériences et de nous avoir accordé de votre temps.

Par où commencer ? Merci ne suffira jamais, mais c'est déjà un début... Merci à tous les membres du 603, collègues doctorants, ATER ou MCF (actuels ou anciens, voire très anciens, car apparemment je suis là depuis la nuit des temps) sans qui je n'aurai pas pu arriver à bout de ce fastidieux travail. Vous êtes devenus de véritables amis (et vous savez que je distingue connaissances, copains et amis). Merci pour votre aide et votre soutien infaillible, merci pour les échanges scientifiques et non scientifiques, merci pour votre bonne humeur, vos blagues (pas toujours), votre gentillesse (surtout les taquets de Zoé), votre générosité (pas pour mon summer body), vos dessins (ça dépend qui dessine), vos post-it, vos petits-mots (ça dépend lesquels), vos sourires, votre dynamisme, votre créativité, votre énergie, votre sincérité, votre alcoolisme, votre bienveillance et vos encouragements. Merci pour nos apéros, nos sorties randos, nos sorties ski, les belotes et les coïnces, nos soirées et surtout nos pauses café. Merci de m'avoir fait rire et remonté le moral, merci de m'avoir soutenue du début à la fin, merci d'avoir cru en moi, merci d'avoir ensoleillé toutes mes journées depuis 4 ans. Vous êtes vraiment la best team ! Merci à Louise, Julien, Zoé, Jérémy, Marion, Ella, Sandra, Rudy, Nele, Mélody, Delphine, Noémie, Morgane, Aurélien. Un grand merci à Morgane, Noémie et Louise qui m'ont beaucoup soutenue et guidée dans la rédaction de cette thèse. Merci à Louloute et Nono d'être toujours restées à mes côtés dans les moments où j'avais envie de tout abandonner, merci à vous deux de m'avoir portée jusqu'à là. Merci d'être venues à ma rescousse ce lundi noir (qui n'était pourtant pas que noir pour moi). Merci d'aimer le vin blanc sec et les sushis. Merci d'avoir toujours été là pour moi. Vivement la clinique SLN...

Pour finir, je tiens à remercier ma famille pour leur soutien sans faille pour cette thèse et depuis toujours. Merci à mes parents et ma sœur Maéva de m'avoir toujours soutenue dans mes choix, poussée vers le haut et encouragée. C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui. Merci d'avoir toujours été à mes côtés dans les bons et les mauvais moments. Merci de m'avoir permise de devenir la personne que je suis aujourd'hui et d'avoir contribué à mon épanouissement personnel et professionnel. Jo et Mayo, merci d'avoir travaillé des week-ends avec moi pour m'aider à finaliser ce travail de thèse. Merci également à ma belle-famille, tous mes amis, mes colocs et à Maxime d'avoir été là, de croire en moi, de me nourrir (merci mon cœur), et de m'avoir accompagnée jusqu'au bout de cette longue aventure pleine de rebondissements. Merci Louloute, Nono, Lauriane (# partner in vine, suze to et mojito), Lio, Benito, Poppel, Lulu, Floflo, Mélo (# best coloc ever), Rudoche, Zozio, Juju (# 603 forever), Obé, Vincent, Didou (# la 20 centimes - vincent team), Borlet, Léa, Myriam, Léa, Maud (# mamie apéros et randos), Nico, Audrey, Rox, Momo, Cécé, Néo et Mushu... Merci à vous tous, ce travail n'aurait pas été possible sans vous.

# Financements

---

Cette thèse a été financée d'une part par l'Allocation Doctorale de Recherche dans le cadre d'un appel à projet IDEX NeuroCog UGA, et, d'autre part, par l'Allocation Doctorale de Recherche de la Fondation Université Savoie Mont Blanc.

La thèse a été réalisée au sein du Laboratoire de Psychologie et Neurocognition (LPNC) et du Laboratoire Interuniversitaire de Psychologie : Personnalité, Cognition et Changement Social (LIP/PC2S) au sein de l'Université Savoie Mont-Blanc et de l'Ecole Doctorale Ingénierie pour la Santé, la Cognition et l'Environnement (EDISCE).

---

## Résumé

---

### **Dysrégulation autonome et vulnérabilité cognitivo-émotionnelle dans les troubles à symptomatologie somatique : modulation par le biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque**

Les troubles à symptomatologie somatique [TSS] regroupent un large spectre de symptômes ou plaintes physiques qui présentent la particularité de ne pas être imputables à une dysfonction ou une lésion organique, alors que ceux-ci sont à l'origine d'une souffrance marquée ou d'un retentissement fonctionnel significatif. Ces troubles sont généralement considérés comme des pathologies idiopathiques de causalité multifactorielle bio-psycho-sociale. Certains modèles récents défendent la piste du dérèglement de l'un des systèmes neurobiologiques du stress, le système nerveux autonome.

Dans cette perspective, le premier objectif de cette thèse a consisté à caractériser l'état autonome fonctionnel de deux formes différentes de TSS : le syndrome de l'intestin irritable et les crises non épileptiques psychogènes, ceci en lien avec la vulnérabilité cognitivo-émotionnelle. Après une première étude visant à valider les effets de répétition d'une tâche de charge mentale (étude 1), nous avons réalisé deux études qui nous ont permis de mettre en évidence d'une part l'existence d'une dysautonomie (*i.e.*, anomalies fonctionnelles autonomiques) dans les TSS (étude 2) et d'autre part l'existence d'une détresse psychologique significative dans ces troubles (étude 3). La dysautonomie était tout particulièrement visible en réactivité à une tâche de charge mentale soulignant la nécessité d'une évaluation de la flexibilité autonome. Nos résultats nous ont par ailleurs permis de valider l'intérêt de rechercher des endophénotypes autonomiques (*i.e.*, profils autonomiques individuels) pour mieux caractériser les dysfonctionnements toniques, au repos, du système nerveux autonome dans le TSS. Nous avons ainsi pu identifier des profils autonomiques « atypiques » chez les patients, offrant des perspectives de sous-classification des troubles afin de compléter les systèmes de classification standards. Ces premiers résultats encourageants devront être confirmés par une caractérisation plus systématique de la dysautonomie dans les différentes formes de TSS. La seconde partie de cette thèse a consisté à évaluer l'efficacité des techniques de biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque [VFC-BFB] ciblant le système nerveux autonome afin de réduire la dysautonomie et les déficits émotionnels associés. Ces techniques nous ont semblé particulièrement prometteuses car celles-ci peuvent s'inscrire dans les principes généraux de l'approche biopsychosociale de la prise en charge. Dans un premier temps, nous avons cherché à valider expérimentalement l'efficacité clinique et physiologique de cette technique non médicamenteuse en population générale (étude 4) dans une approche basée sur la preuve scientifique. Nos résultats nous ont permis de valider l'efficacité clinique de cette méthode comparée à une technique placebo. Nous avons donc appliqué le protocole auprès de nos populations cliniques afin d'étudier ses effets psychophysiologiques (étude 5). Un résultat majeur a été la réplique des effets cliniques du VFC-BFB observés en population générale chez les patients TSS. Le VFC-BFB semble donc constituer un outil thérapeutique d'intérêt dans ces troubles, en particulier dans la prise en charge des comorbidités psychiatriques. Nos travaux apportent également des éléments de discussion sur les mécanismes d'action physiologiques sous-tendant l'efficacité de cette technique et proposent des pistes de réflexion pour une approche plus individualisée de ces méthodes. Les résultats de cette seconde partie de thèse devront être répliqués, mais sont prometteurs. Ces derniers valident expérimentalement, selon une approche *evidence-based medicine*, une intervention non médicamenteuse ce qui répond à la principale limite rapportée dans la littérature, et offrent de nouvelles perspectives de prises en charge complémentaires dans les TSS.

*Mots clés* : Troubles à symptomatologie somatique, syndrome de l'intestin irritable, crises non épileptiques psychogènes, système nerveux autonome, stress, variabilité de fréquence cardiaque, vulnérabilité cognitivo-émotionnelle, biofeedback

---

## Abstract

---

### **Autonomic dysregulation and cognitive-emotional vulnerability in somatic symptom disorders: modulation by heart rate variability biofeedback**

Somatic symptom disorders [SSD] have a large scope of symptoms or physical complaints that have the particularity of not being related to an organic dysfunction or lesion, but cause significant distress or have a functional impact. These troubles are usually considered as idiopathic disorders caused by multiple biopsychosocial factors. Some models defend the idea of a disruption of one of the neurobiological stress systems: the autonomic nervous system.

In this regard, the first aim of this thesis is to characterize the functional autonomic state of two different forms of SSD: irritable bowel syndrome and psychogenic non-epileptic seizures, in relation to cognitive-emotional vulnerability. Following the first study, which aimed to confirm the repetition effects of a mental load task (study 1), we conducted two studies that allowed us to highlight both dysautonomia (*i.e.*, functional autonomic disruptions) (study 2) and significant emotional distress (study 3) in SSD. The dysautonomia was noticed especially in reactivity to the mental load task, underling the necessity of assessing the autonomic flexibility. Moreover, our results allowed us to defend the interest of autonomic endophenotypes (*i.e.*, individual autonomic profiles) to better characterize the resting (tonic) autonomic dysfunction in SSD. Thus, we identified “atypical” autonomic profiles in SSD patients that offer a perspective of an under-classification of the disorder to complete standard classification systems. These first supporting results must be confirmed by a more systematic characterization of the dysautonomia in different types of SSD.

The second part of this thesis consisted of assessing the efficacy of heart rate variability biofeedback [HRV-BFB] targeting the autonomic nervous system to reduce both dysautonomia and emotional distress. Because HRV-BFB is in line with the biopsychosocial care approach, this method is particularly promising. First, we tried to empirically validate the clinical and physiological effects of this non-drug intervention in the general population (study 4) based on the evidence-based approach. Our results permitted us to validate the clinical efficacy of the method compared with a placebo technique. Therefore, we applied this protocol to our clinical population to study HRV-BFB psychophysiological effects in SSD (study 5). A major result has been the replication of the HRV-BFB clinical effects we observed in the general population in the SSD patients. The HRV-BFB seems to be a useful therapeutic tool in SSD, especially to manage psychiatric comorbidities. Our research also discusses the physiological mechanisms underlying the efficacy of the HRV-BFB method and proposes a more personalized approach issue to these methods. Taken together, these findings scientifically validate, as an evidence-based medicine approach, a non-drug intervention that responds to the principal limitations reported in the literature and offers new perspectives on complementary medicine in SSD.

*Key words:* Somatic symptom disorders, irritable bowel syndrome, psychogenic non-epileptic seizures, autonomic nervous system, stress, heart rate variability, cognitive-emotional vulnerability, biofeedback

# Table des matières

<i>AVANT PROPOS</i>	19
<i>CHAPITRE 1</i>	21
<i>Les troubles à symptomatologie somatique</i>	21
<b>1. Description des troubles à symptomatologie somatique</b>	<b>21</b>
1.1. Cadre nosologique	21
1.2. Épidémiologie	23
1.3. Tableaux cliniques hétérogènes	24
1.4. Comorbidités et retentissement fonctionnel	26
1.4.1. Comorbidités psychiatriques	26
1.4.2. Comorbidités avec des pathologies organiques	27
1.4.3. Comorbidités avec d'autres troubles à symptomatologie somatique	27
1.4.4. Retentissement fonctionnel	28
<b>2. Étiopathologie</b>	<b>28</b>
2.1. Facteurs de risque	28
2.1.1. Facteurs biologiques	28
2.1.2. Facteurs psychosociaux	30
2.2. Facteurs déclenchants	32
2.3. Facteurs de maintien et d'aggravation	32
<b>3. Modèles théoriques des troubles à symptomatologie somatique</b>	<b>33</b>
3.1. Modèles cognitifs	33
3.2. Modèles comportementaux	34
3.3. Modèles biologiques	34
3.4. Les troubles à symptomatologie somatique comme troubles liés au stress	35
<i>CHAPITRE 2</i>	40
<i>Le système nerveux autonome : implication dans les troubles à symptomatologie somatique</i>	40
<b>1. Le système nerveux autonome</b>	<b>40</b>
1.1. Organisation anatomique et fonctionnelle	40
1.1.1. Système nerveux autonome extrinsèque	40
1.1.2. Système nerveux autonome intrinsèque – système nerveux entérique	44
1.2. Méthodes non invasives pour mesurer l'activité du système nerveux autonome	44
1.2.1. Électrocardiographie [ECG] - mesure de la variabilité de fréquence cardiaque [VFC]	44
1.2.2. Électrodermographie - mesure de l'activité électrodermale [AED]	45
1.2.3. Photopléthysmographie [PPG] – mesure de l'activité photopléthysmographique	46
1.2.4. Électrogastrographie [EGG] – mesure de l'activité gastrique	47
<b>2. Rôles fonctionnels du système nerveux autonome : médiateur du lien entre le système nerveux central et les viscères</b>	<b>47</b>
2.1. Le système nerveux autonome : support de la régulation neurophysiologique	48
2.1.1. Le réseau autonome central	48
2.1.2. La régulation centrale cardiaque	49
2.2. Le système nerveux autonome : un acteur privilégié dans la régulation cognitivo-émotionnelle	53
2.2.1. La théorie polyvagale	53
2.2.2. Le modèle d'intégration neuroviscérale	53
2.2.3. La théorie du réservoir vagal	55
2.2.4. Hypothèse du <i>neural subjective frame</i>	56
2.3. Le système nerveux autonome : acteur de l'adaptation au stress	57
2.3.1. Le modèle du syndrome général d'adaptation	57
2.3.2. Le modèle allostatique	58

2.3.3.	Le modèle transactionnel	59
2.3.4.	Théorie de l'insécurité généralisée	60
<b>3.</b>	<b>Dysautonomie dans les troubles à symptomatologie somatique</b>	<b>61</b>
3.1.	Dysautonomie et santé physique	61
3.2.	Dysautonomie et santé mentale	62
3.3.	Dysautonomie dans les troubles à symptomatologie somatique	63
3.4.	Piste des endophénotypes autonomiques	65
<b>CHAPITRE 3</b>		<b>67</b>
<i>Poids de la dysautonomie dans le syndrome de l'intestin irritable et les crises non épileptiques psychogènes</i>		<i>67</i>
<b>1.</b>	<b>Le syndrome de l'intestin irritable</b>	<b>67</b>
1.1.	Définition, épistémologie et étiopathologie	67
1.2.	Dysautonomie dans le syndrome de l'intestin irritable	70
<b>2.</b>	<b>Les crises non épileptiques psychogènes</b>	<b>71</b>
2.1.	Définition, épistémologie et étiopathologie	71
2.2.	Dysautonomie dans les crises non épileptiques psychogènes	73
<b>3.</b>	<b>Piste des endophénotypes autonomiques dans le syndrome de l'intestin irritable et les crises non épileptiques psychogènes</b>	<b>75</b>
<b>CHAPITRE 4</b>		<b>78</b>
<i>Le biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque : outil thérapeutique dans les troubles à symptomatologie somatique</i>		<i>78</i>
<b>1.</b>	<b>Le biofeedback centré sur la variabilité de fréquence cardiaque – VFC-BFB</b>	<b>78</b>
1.1.	Définition et conceptualisation	78
1.2.	Les mécanismes d'action du VFC-BFB	80
1.2.1.	Le modèle de la fréquence de résonance	80
1.2.2.	La stimulation vagale afférente	83
<b>2.</b>	<b>Le VFC-BFB comme technique de remédiation psychophysologique</b>	<b>84</b>
2.1.	Effets périphériques autonomiques	84
2.2.	Effets centraux cognitivo-émotionnels	85
<b>3.</b>	<b>Le VFC-BFB comme outil thérapeutique dans les troubles à symptomatologie somatique</b>	<b>87</b>
<b>4.</b>	<b>Une approche basée sur la preuve scientifique du VFC-BFB</b>	<b>89</b>
4.1.	Validité scientifique du VFC-BFB	89
4.2.	Vers une approche individualisée du VFC-BFB	90
<b>CHAPITRE 5</b>		<b>93</b>
<i>Problématique générale</i>		<i>93</i>
<b>CHAPITRE 6</b>		<b>98</b>
<i>Méthodologie générale</i>		<i>98</i>
<b>1.</b>	<b>Matériel</b>	<b>98</b>
1.1.	Mesures électrophysiologiques	98
1.1.1.	Système d'acquisition BIOPAC®	98
1.1.2.	Système d'acquisition BioSemi®	103
1.2.	Mesures psychologiques	103
1.2.1.	Questionnaires de type « trait »	103
1.2.2.	Questionnaires de type « état »	105
1.3.	Tâche de charge mentale	106
1.4.	Logiciel de VFC-BFB (emWave Pro®)	108
<b>2.</b>	<b>Analyse des données</b>	<b>108</b>
<b>CHAPITRE 7</b>		<b>110</b>

<i>Études expérimentales</i>	<i>110</i>
<b>1. Validation des effets de répétition d'une tâche de charge mentale : ÉTUDE 1</b>	<b>110</b>
1.1. Objectifs	110
1.2. Participants	110
1.3. Matériel	111
1.4. Procédure expérimentale	111
1.5. Hypothèses	112
1.6. Résultats	113
1.6.1. Analyse des données	113
1.6.2. Mesures psychologiques	114
1.6.3. Mesures physiologiques	116
1.7. Discussion	123
1.7.1. Effets psychologiques	123
1.7.2. Effets physiologiques	125
1.7.3. Limites	129
1.7.4. Conclusion	130
<b>2. Dysautonomie dans les troubles à symptomatologie somatique : ÉTUDE 2</b>	<b>131</b>
2.1. Dysautonomie tonique dans les troubles à symptomatologie somatique : ÉTUDE 2A	131
2.1.1. Objectifs	131
2.1.2. Participants	131
2.1.3. Matériel	135
2.1.4. Procédure expérimentale	136
2.1.5. Hypothèses	139
2.1.6. Résultats	140
2.2. Endophénotypes autonomiques dans les troubles à symptomatologie somatique : ÉTUDE 2B	143
2.2.1. Objectifs	143
2.2.2. Hypothèses	143
2.2.3. Résultats	144
2.3. Dysautonomie phasique dans les troubles à symptomatologie somatique : ÉTUDE 2C	147
2.3.1. Objectifs	147
2.3.2. Hypothèses	148
2.3.3. Résultats	148
2.4. Discussion	152
2.4.1. Dysautonomie tonique	152
2.4.2. Endophénotypes autonomiques	155
2.4.3. Dysautonomie phasique	157
2.4.4. Limites	160
2.4.5. Conclusion	162
<b>3. Vulnérabilité psychologique et expériences de stress dans les troubles à symptomatologie somatique : ÉTUDE 3</b>	<b>163</b>
3.1. Objectifs	163
3.2. Hypothèses	163
3.3. Résultats	164
3.3.1. Analyse des données	164
3.3.2. Mesures psychologiques	166
3.3.3. Analyse corrélacionnelle	166
3.3.4. Analyse exploratoire	166
3.4. Discussion	167
3.4.1. Vulnérabilité psychologique et expériences de stress	167
3.4.2. Lien entre vulnérabilité psychologique, expériences de stress et activité vagale	170
3.4.3. Limites	172
3.4.4. Conclusion	172
<b>4. Validation empirique en population générale du VFC-BFB contre placebo : ÉTUDE 4</b>	<b>173</b>
4.1. Objectifs	173



4.2.	Hypothèses	174
4.3.	Résultats	176
4.3.1.	Analyse des données	176
4.3.2.	Équivalence des groupes	178
4.3.3.	Effets du pseudo VFC-BFB	180
4.3.4.	Effets du VFC-BFB	181
4.3.5.	Effets du VFC-BFB comparativement à l'effet du pseudo VFC-BFB	184
4.4.	Discussion	188
4.4.1.	Effets psychologiques	188
4.4.2.	Effets physiologiques	189
4.4.3.	Limites	192
4.4.4.	Conclusion	192
<b>5.</b>	<b>Application thérapeutique du VFC-BFB dans les troubles à symptomatologie somatique : ÉTUDE 5</b>	<b>193</b>
5.1.	Évaluation des effets du VFC-BFB dans les troubles à symptomatologie somatique : ÉTUDE 5A	193
5.1.1.	Objectifs	193
5.1.2.	Hypothèses	194
5.1.3.	Résultats	196
5.2.	Endophénotype autonome comme prédicteur de l'efficacité du VFC-BFB : ÉTUDE 5B	204
5.2.1.	Objectifs	204
5.2.2.	Hypothèses	204
5.2.3.	Résultats	205
5.3.	Discussion	206
5.3.1.	Effets du VFC-BFB dans les troubles à symptomatologie somatique	206
5.3.2.	Endophénotype autonome comme prédicteur de l'efficacité du VFC-BFB	211
5.3.3.	Limites	212
5.3.4.	Conclusion	212
	<b>DISCUSSION GÉNÉRALE</b>	<b>213</b>
<b>1.</b>	<b>Rappel de la problématique générale</b>	<b>213</b>
1.1.	Objectifs de thèse	213
1.2.	Résumé des résultats principaux de la thèse	213
<b>2.</b>	<b>Contribution de l'étude du système nerveux autonome dans les troubles à symptomatologie somatique</b>	<b>214</b>
2.1.	Réflexion sur la méthodologie de la mesure indirecte du système nerveux autonome	214
2.2.	Piste des endophénotypes autonomiques	216
2.3.	Piste de la dysautonomie phasique	216
<b>3.</b>	<b>Considérations cliniques dans les troubles à symptomatologie somatique</b>	<b>217</b>
<b>4.</b>	<b>Intérêt du VFC-BFB comme intervention non médicamenteuse</b>	<b>218</b>
4.1.	Nécessité d'une structuration scientifique du VFC-BFB	218
4.2.	Effets psychophysiologiques du VFC-BFB	220
4.3.	Intérêt thérapeutique dans les troubles à symptomatologie somatique	221
<b>5.</b>	<b>Limites générales</b>	<b>221</b>
<b>6.</b>	<b>Perspectives de recherche</b>	<b>222</b>
	<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>225</b>
	<b>ANNEXES</b>	<b>277</b>
	<b>Liste des annexes</b>	<b>278</b>

## Liste des abréviations

<b>AED</b>	Activité électrodermale
<b>ASR</b>	Arythmie Sinusale Respiratoire
<b>BFB</b>	BioFeedBack
<b>BFI-N</b>	Big Five Inventory-Neuroticisme
<b>BPM</b>	Battements Par Minute
<b>BRIEF COPE</b>	Bref Inventaire Cope
<b>BVAQ</b>	Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire
<b>CES-D</b>	Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale
<b>CCA</b>	Cortex Cingulaire Antérieur
<b>CER</b>	Comité Éthique de la Recherche
<b>CFS</b>	Coping Flexibility Scale
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CPP</b>	Comité de Protection des Personnes
<b>CTQ</b>	Childhood Trauma Questionnaire
<b>CNEP</b>	Crises Non Épileptique Psychogènes
<b>CPF</b>	Cortex Préfrontal
<b>CPM</b>	Cycles Par Minute
<b>DHS</b>	Daily Hassles Scale
<b>ECG</b>	Électrocardiographie
<b>EEG</b>	Électroencéphalographie
<b>EGG</b>	Électrogastrographie
<b>EVA</b>	Échelle visuelle analogique
<b>EVN</b>	Échelle visuelle numérique
<b>HF</b>	Hautes Fréquences
<b>HFms2</b>	Puissance HF absolue en ms <sup>2</sup>
<b>HFnu</b>	Hautes fréquence en unités normalisées
<b>HHS</b>	Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
<b>Hz</b>	Hertz
<b>IC</b>	Intervalle de Confiance
<b>ICQ-18</b>	Illness Cognition Questionnaire
<b>LES</b>	Life Experiences Survey
<b>LF</b>	Basses Fréquences
<b>LnHF</b>	Logarithme népérien du HF
<b>MAIA-2</b>	Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness-2
<b>ms</b>	Millisecondes
<b>NED</b>	Niveau électrodermal
<b>NTS</b>	Noyau du Tractus Solitaire
<b>OSF</b>	Open Science Framework
<b>PANAS</b>	Positive and Negative Affect Schedule
<b>PPG</b>	Photopléthysmographie
<b>PRS</b>	Protocol Registration and Results System
<b>PSS</b>	Perceived Stress Scale
<b>RAC</b>	Réseau Autonome Central
<b>RED</b>	Réponses électrodermales
<b>RMSSD</b>	Moyenne quadratique des intervalles RR successifs
<b>SDNN</b>	Écart-type des intervalles RR
<b>SII</b>	Syndrome de l'Intestin Irritable
<b>SNA</b>	Système Nerveux Autonome
<b>SNC</b>	Système Nerveux Central
<b>SNE</b>	Système Nerveux Entérique
<b>SSQ6</b>	Social Support Questionnaire
<b>STAI</b>	State-Trait Anxiety Inventory

---

<b>SWLS</b>	Satisfaction With Life Scale
<b>TSPT</b>	Trouble de Stress Post-Traumatique
<b>TSS</b>	Troubles à Symptomatologie Somatique
<b>ULF</b>	Ultra Basses Fréquences
<b>USMB</b>	Université Savoie Mont Blanc
<b>μS</b>	Microsiemens
<b>V</b>	Volt
<b>VFC</b>	Variabilité de Fréquence Cardiaque
<b>VFC-BFB</b>	Biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque
<b>VLf</b>	Très basses fréquences
<b>vmVFC</b>	Variabilité de fréquence cardiaque à médiation vagale

## Liste des figures

<b>Figure 1.1</b>	Système de classification proposé par Burton et collaborateurs (2020)	23
<b>Figure 1.2</b>	Diagnostiques et symptômes fréquemment rencontrés en fonction de la spécialité médicale (Brown, 2007)	25
<b>Figure 1.3</b>	Facteurs de protection et de risque pour mieux pronostiquer les TSS (Roenneberg <i>et al.</i> , 2019)	26
<b>Figure 1.4</b>	Trajectoires développementales des expériences de stress précoces (Agorastos <i>et al.</i> , 2019)	37
<b>Figure 1.5</b>	Modèle schématisé de l'étiologie des TSS (Löwe <i>et al.</i> , 2022)	38
<b>Figure 2.1</b>	Effets des systèmes sympathique et parasympathique sur les organes (Johnson, 2018)	43
<b>Figure 2.2</b>	Zones centrales du RAC (Benarroch, 2012)	49
<b>Figure 2.3</b>	Le modèle d'intégration neuroviscérale (Thayer & Lane, 2000, 2009)	54
<b>Figure 2.4</b>	Contrôle Vagal cardiaque tonique et phasique (Laborde <i>et al.</i> , 2018)	55
<b>Figure 3.1</b>	Critères de Rome IV pour le diagnostic du SII et de ses sous-types	68
<b>Figure 4.1</b>	Schématisme du principe d'utilisation du VFC-BFB	80
<b>Figure 4.2</b>	Amplitude de la VFC en fonction de la fréquence respiratoire (Saboul, 2013)	81
<b>Figure 4.3</b>	Synchronisation du rythme cardiaque, du rythme respiratoire et du rythme de variation de la pression artérielle	82
<b>Figure 6.1</b>	Configuration du montage ECG (Hot & Deplanque, 2013)	100
<b>Figure 6.2</b>	Configuration du montage AED (Hot & Deplanque, 2013)	101
<b>Figure 6.3</b>	Configuration du montage bipolaire EGG (Wolpert <i>et al.</i> , 2020)	102
<b>Figure 6.4</b>	Tâche de charge mentale	107
<b>Figure 6.5</b>	Logiciel emWave Pro®	108
<b>Figure 7.1</b>	Déroulement type d'une visite	112
<b>Figure 7.2</b>	Effets de la tâche de charge mentale sur le niveau d'anxiété état aux différents temps de mesure	115
<b>Figure 7.3</b>	Effets de la tâche de charge mentale sur le niveau de stress perçu aux différents temps de mesure	116
<b>Figure 7.4</b>	Effets de la tâche de charge mentale sur la vmVFC (RMSSD) aux différents temps de mesure	117

<b>Figure 7.5</b>	Effets de la tâche de charge mentale sur la vmVFC (lnHF) aux différents temps de mesure	119
<b>Figure 7.6</b>	Effets de la tâche de charge mentale sur l'AED phasique (fréquence des RED) aux différents temps de mesure	120
<b>Figure 7.7</b>	Effets de la tâche de charge mentale sur l'AED phasique (amplitude de RED) aux différents temps de mesure	121
<b>Figure 7.8</b>	Effets de la tâche de charge mentale sur l'AED tonique (niveau moyen) aux différents temps de mesure	122
<b>Figure 7.9</b>	Retrait vagal et réapprovisionnement vagal selon la théorie du réservoir vagal (Laborde <i>et al.</i> , 2018)	129
<b>Figure 7.10</b>	Organigramme du protocole Biofeesomato (population clinique-TSS)	133
<b>Figure 7.11</b>	Organigramme du protocole Biofeesains (population non clinique - sujets sains)	134
<b>Figure 7.12</b>	Récapitulatif des fenêtres d'analyse des signaux électrophysiologiques	136
<b>Figure 7.13</b>	Procédure expérimentale et déroulement type d'une session chez les patients TSS (protocole Biofeesomato)	138
<b>Figure 7.14</b>	Procédure expérimentale et déroulement type d'une session chez les sujets sains (protocole Biofeesains)	139
<b>Figure 7.15</b>	Tonus vagal de patients TSS (SII) comparativement à des sujets sains en fonction des endophénotypes fonctionnels	146
<b>Figure 7.16</b>	Contrôle vagal cardiaque tonique et phasique (Laborde <i>et al.</i> , 2018)	147
<b>Figure 7.17</b>	Retrait vagal des patients souffrant de TSS (SII) comparativement aux sujets sains	150
<b>Figure 7.18</b>	Réactivité sympathique adrénergique des patients souffrant de TSS (SII) comparativement aux sujets sains	151
<b>Figure 7.19</b>	Mise au point sur les conditions expérimentales du protocole Biofeesains	173
<b>Figure 7.20</b>	Effets du VFC-BFB sur l'affectivité positive, le niveau de détresse perçue, l'anxiété état de la symptomatologie dépressive	182
<b>Figure 7.21</b>	Effets du VFC-BFB sur le retrait vagal	183
<b>Figure 7.22</b>	Effets du VFC-BFB sur le rebond vagal	183
<b>Figure 7.23</b>	Effets des périodes interventionnelle et contrôle sur l'affectivité positive dans le groupe expérimental comparativement au groupe placebo	184
<b>Figure 7.24</b>	Effets des périodes interventionnelle et contrôle sur la symptomatologie dépressive dans le groupe expérimental comparativement au groupe placebo	185
<b>Figure 7.25</b>	Mise au point sur les conditions expérimentales du protocole Biofeesomato	194
<b>Figure 7.26</b>	Effets du VFC-BFB sur l'affectivité positive et l'anxiété état chez les patients TSS (SII)	201
<b>Figure 7.27</b>	Effets du VFC-BFB sur le sentiment d'impuissance chez les patients TSS( SII)	201

---

**Figure 7.28** Effets du VFC-BFB sur la réactivité et la récupération sympathique cholinergique chez 202 des patients TSS (SII)

## Liste des tables

<b>Table 5.1</b>	Récapitulatif des objectifs de thèse	97
<b>Table 6.1</b>	Estimations des tailles d'effet (Bakeman, 2005; Cohen, 1992; Tomczak & Tomczak, 2014)	109
<b>Table 7.1</b>	Effectifs, moyennes et écart-types des scores obtenus sur les mesures psychologiques et physiologiques pour chaque module et à chaque temps de mesure	113
<b>Table 7.2</b>	Activité autonome tonique de patients TSS comparativement à des sujets sains	141
<b>Table 7.3</b>	Effectifs, médianes et écarts interquartiles des indicateurs physiologiques toniques obtenus pour chaque groupe en fonction du tonus vagal bas <i>vs.</i> haut en T2	145
<b>Table 7.4</b>	Activité autonome phasique de patients TSS comparativement aux sujets sains	149
<b>Table 7.5</b>	Vulnérabilité psychologique et expériences de stress chez les patients TSS comparativement aux sujets sains	165
<b>Table 7.6</b>	Effectifs, médianes et écarts interquartiles des scores obtenus sur les questionnaires de type « état » pour chaque groupe et à chaque temps de mesure	177
<b>Table 7.7</b>	Effectifs, médianes et écarts interquartiles des indicateurs physiologiques obtenus pour chaque groupe et à chaque temps de mesure	177
<b>Table 7.8</b>	Equivalence initiale (T1) entre le groupe expérimental et le groupe placebo	179
<b>Table 7.9</b>	Effectifs, médianes et écarts interquartiles des scores obtenus sur les questionnaires de type « état » à chaque temps de mesure dans le groupe de patients souffrant du SII	196
<b>Table 7.10</b>	Effectifs, médianes et écarts interquartiles des scores obtenus sur les questionnaires de type « état » à chaque temps de mesure dans le groupe de patients souffrant de CNEP	197
<b>Table 7.11</b>	Effectifs, médianes et écarts interquartiles des indicateurs physiologiques obtenus à chaque temps de mesure dans le groupe souffrant de SII	198
<b>Table 7.12</b>	Effectifs, médianes et écarts interquartiles des indicateurs physiologiques obtenus à chaque temps de mesure dans le groupe souffrant de CNEP	199
<b>Table 7.13</b>	Effets du VFC-BFB sur les mesures psychologiques et physiologiques réalisées chez les patients TSS (SII) en fonction de leur endophénotype autonome	205

---

## AVANT PROPOS

---

Les troubles à symptomatologie somatique regroupent un large spectre de symptômes ou plaintes de type physique qui présentent la particularité de ne pas être imputables à une dysfonction ou une lésion organique, tout autant que ceux-ci sont à l'origine d'une souffrance marquée ou d'un retentissement fonctionnel significatif. La nosologie de ces troubles est complexe. Une grande disparité quant à leur terminologie, à leur caractérisation et à leur classification est mise en évidence au travers des différents champs disciplinaires tant en recherche qu'en pratique clinique. Ces disparités sont inhérentes à des tableaux cliniques très hétérogènes et changeants au cours du temps. Malgré des avancées conséquentes ces dernières années et la multitude de modèles étiopathologiques proposés, les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'identifier la cause de ces troubles. Un consensus semble toutefois se dégager au travers de la littérature en faveur d'une étiologie de causalités circulaires complexes entre des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux qui peuvent prédisposer, déclencher et chroniciser le trouble. Au regard de cette complexité, certains chercheurs proposent que ces troubles seraient mieux compris en recherchant des mécanismes communs. Dans ce cadre, certains modèles défendent l'idée de facteurs communs de vulnérabilité, notamment celui du stress. Les troubles à symptomatologie somatique sont ainsi considérés comme des troubles liés au stress. En particulier, la piste du dérèglement de l'un des systèmes neurobiologiques du stress, le système nerveux autonome, en lien avec des facteurs psycho-sociaux, a reçu ces dernières années une attention toute particulière à la suite de plusieurs travaux suggérant une dysautonomie (*i.e.*, anomalies fonctionnelles autonomiques) dans ces troubles. Finalement, dans la mesure où des atteintes multiniveaux centrales-périphériques sont retrouvées dans les troubles à symptomatologie somatique, certaines prises en charge pourraient s'avérer particulièrement intéressantes dans l'accompagnement des patients souffrant de ces pathologies. En particulier, les techniques de biofeedback ciblant le système nerveux autonome pourraient constituer des outils thérapeutiques d'intérêt en répondant aux principes généraux de l'approche biopsychosociale des traitements (*i.e.*, prise en charge des manifestations symptomatiques périphériques et centrales). Cela est d'autant plus pertinent que ce programme s'inscrit pleinement dans les axes de recherche proposés dans les dernières recommandations cliniques concernant les troubles à symptomatologie somatique, suggérant la nécessité de développer et de tester des thérapies non médicamenteuses afin d'optimiser les prises en charge et la qualité de vie des patients.

Dans ce cadre, le premier chapitre proposera un cadre nosologique, et examinera les différents modèles théoriques visant à expliciter les mécanismes sous-tendant l'installation et la pérennisation des troubles à symptomatologie somatique. Nous tenterons également d'exposer la grande complexité étiopathologique inhérente aux difficultés diagnostiques et de prises en charge ([chapitre 1](#)). Nous poursuivrons dans le second chapitre par la caractérisation du système nerveux autonome en présentant certaines conditions pathologiques associées à des dérèglements de cet axe nerveux. Au regard de ces derniers éléments, nous expliciterons en quoi l'exploration de ce système s'avère particulièrement intéressante dans le contexte des troubles à symptomatologie somatique ([chapitre 2](#)). Le troisième chapitre visera à examiner le poids de la dysautonomie dans deux de ces troubles, centraux dans ce travail de thèse, le syndrome de l'intestin irritable et les crises non épileptiques psychogènes ([chapitre 3](#)). Le quatrième chapitre et dernier de la partie théorique développera la technique de biofeedback centrée sur la variabilité de fréquence cardiaque afin de proposer cette méthode comme outil thérapeutique d'intérêt dans les troubles à symptomatologie somatique notamment le syndrome de l'intestin irritable et les crises non épileptiques psychogènes ([chapitre 4](#)).



Pris dans leur ensemble, ces quatre chapitres théoriques nous amèneront à expliciter la problématique générale de la thèse ([chapitre 5](#)). Nous exposerons ensuite la méthodologie commune aux différents protocoles expérimentaux ([chapitre 6](#)) puis présenterons l'ensemble des études expérimentales menées durant ce travail de thèse, ceci afin de répondre à notre problématique ([chapitre 7](#)). Nous terminerons par une discussion générale.

# CHAPITRE 1

## *Les troubles à symptomatologie somatique*

---

Les troubles à symptomatologie somatique regroupent un large spectre de symptômes ou plaintes de type physique qui présentent la particularité de ne pas être imputables à une dysfonction ou une lésion organique, tout autant que ceux-ci sont à l'origine d'une souffrance marquée ou d'un retentissement fonctionnel significatif. L'histoire de la nosographie est complexe et agrémentée de définitions multiples qui tentent de rendre compte de cette grande variabilité symptomatique. Malgré des avancées conséquentes ces dernières années, l'étiologie des troubles à symptomatologie somatique reste encore mal connue et non consensuelle. Ces troubles sont généralement considérés comme des pathologies idiopathiques de causalité circulaire complexe et multifactorielle. Des facteurs sociodémographiques, psychosociologiques et biologiques peuvent prédisposer, déclencher ou encore chroniciser les troubles. Dans ce contexte, ce premier chapitre permet de proposer un cadre nosologique, et d'examiner les différents modèles théoriques visant à expliciter les mécanismes sous-tendant l'installation et la pérennisation de ces troubles. Nous tenterons également d'exposer la grande complexité étiopathologique inhérente aux difficultés diagnostiques et de prise en charge.

### 1. Description des troubles à symptomatologie somatique

#### 1.1. Cadre nosologique

Les troubles à symptomatologie somatique [TSS] sont caractérisés par des symptômes physiques polymorphes (douleurs, crises épileptiformes, mouvements erratiques...) évoquant des affections somatiques, sans qu'aucune anomalie organique ne puisse être décelée, ni qu'aucun mécanisme physiopathologique clair ne soit identifié. La présence de symptômes somatiques se manifeste de manière mono- ou polysymptomatique et est classiquement accompagnée d'une souffrance cliniquement significative et/ou d'une altération du fonctionnement social, professionnel et/ou dans d'autres domaines (pour chapitre, Lemogne & Consoli, 2021).

L'histoire de la nosographie est complexe et agrémentée de définitions multiples qui tentent de rendre compte de cette grande variabilité symptomatique. En psychiatrie, le manuel diagnostique des troubles mentaux a remplacé dans sa dernière version la notion de « troubles somatoformes » (DSM IV) par celle de TSS (American Psychiatric Association, 2013). Ces derniers se caractérisent par la présence d'un ou plusieurs symptômes somatiques avec une modalité d'expression qui peut évoluer dans le temps (durée typique de 6 mois) qui causent une détresse significative associée à des pensées/ressentis ou des comportements excessifs face à ces symptômes et/ou entraînent une perturbation significative du fonctionnement de la vie quotidienne sans explication ou cause médicale reconnue. Il est également nécessaire de préciser si la symptomatologie se caractérise par une « douleur prédominante », des « symptômes persistants » et si la sévérité est « légère, modérée ou sévère » (American Psychiatric Association, 2013, p 147). Cette catégorie inclut le TSS, le trouble de conversion (trouble à symptomatologie neurologique fonctionnelle), le trouble à crainte excessive d'avoir une pathologie (ou hypocondrie), le trouble factice, les facteurs psychologiques affectant d'autres conditions médicales ainsi que les autres TSS spécifiés et non spécifiés.

Concernant le système de classification internationale des maladies, la 11<sup>ème</sup> version (CIM-11) introduit le terme de troubles de la détresse corporelle et de l'expérience corporelle (Organisation mondiale de la santé, 2022). Ceux-ci sont classés dans le chapitre 6 qui concerne les troubles mentaux et comprennent la dysphorie de l'intégrité corporelle et le trouble de détresse corporelle. Ce dernier, remplaçant les troubles somatoformes de la CIM-10, se caractérise par la présence de symptômes corporels qui font souffrir l'individu et par une attention excessive portée à ces symptômes, qui peuvent se manifester par des contacts répétés avec des soignants. Il est important de noter que dans les deux systèmes de classification (DSM et CIM), les critères sont désormais positifs, le diagnostic ne se fait plus uniquement par exclusion d'autres pathologies.

Néanmoins, malgré les tentatives de classification proposées dans les manuels des troubles mentaux, la terminologie et la classification de ces troubles restent floues et peu consensuelles (pour revue, Budtz-Lilly, 2015; pour chapitre, Lemogne & Consoli, 2021; pour revue, Greco, 2012; pour revue, Ludot *et al.*, 2021). En effet, ces catégories sont généralement contestées dans d'autres spécialités médicales (pour revues, Burton *et al.*, 2020; Docquir, 2013; Fink *et al.*, 2005; Rosendal *et al.*, 2005) où d'autres critères diagnostiques sont couramment utilisés tels que les critères diagnostiques de la fibromyalgie (Aletaha *et al.*, 2010; Wolfe *et al.*, 2016), du syndrome de l'intestin irritable [SII] (Drossman, 2016), et des crises non épileptiques psychogènes [CNEP] (LaFrance, Baker, *et al.*, 2013). Associé à cela, en fonction de la spécialité médicale, de la manifestation, du nombre, ou encore de la sévérité des symptômes, diverses appellations connexes sont utilisées telles que : somatisation, troubles psychosomatiques, symptômes somatiques persistants, troubles somatiques, syndromes de sensibilité centrale, symptômes médicalement inexpliqués, troubles fonctionnels, troubles psychogènes, troubles somatomorphes, troubles de la somatisation ou encore détresse corporelle. De plus, des groupes particuliers de symptômes médicalement inexpliqués sont communément appelés syndromes somatiques fonctionnels, une catégorie qui comprend entre autres le SII, le syndrome de fatigue chronique et la fibromyalgie (pour revues, Brown, 2007; Docquir, 2013).

Ces disparités sont le reflet d'un débat ancien quant à la classification du TSS en tant que trouble physique ou mental (pour revue, Henningsen *et al.*, 2007). Les critères diagnostiques proposés en psychiatrie se concentrent majoritairement sur la sphère psychosociale du trouble tandis que les critères utilisés dans d'autres spécialités médicales se centrent principalement sur la sphère biologique. C'est pourquoi, récemment, Burton et collaborateurs proposent d'adopter un nouveau système de classification dit « neutre » ne favorisant ni l'étiologie somatique, ni l'étiologie mentale et reposant sur une vision globale et intégrée du trouble (voir Figure 1.1). Les auteurs soulignent la nécessité d'uniformiser la nosologie, les critères diagnostiques et les méthodes d'évaluation des TSS au travers des différents champs disciplinaires tant en recherche qu'en pratique clinique et ce, dans l'ensemble des spécialités médicales (pour revue, Burton *et al.*, 2020).

Concernant le présent travail, le terme TSS sera utilisé mais non spécifiquement associé à une nosologie spécifique. Afin d'intégrer au mieux les différentes conceptualisations mises en évidence dans la littérature, nous appuierons sur une définition élargie du trouble en tant que : symptômes physiques polymorphes évoquant des affections somatiques, sans qu'aucune anomalie organique ne puisse être décelée, ni qu'aucun mécanisme physiopathologique clair ne soit identifié, reposant sur des mécanismes étiologiques complexes variant entre les individus et, pouvant être accompagnés d'une souffrance cliniquement significative et/ou d'une altération du fonctionnement quotidien. Les symptômes ne sont pas factices et ne sont pas secondaires à un trouble psychique.

**Figure 1.1**

*Système de classification proposé par Burton et collaborateurs (2020)*

<b>Catégorie</b>	<b>Trouble fonctionnel somatique</b> <i>Symptômes physiques persistants et gênants correspondant à un ou plusieurs schémas symptomatiques caractéristiques</i>		
<b>Sous-catégorie</b>	<b>Multi-systèmes</b>	<b>Système unique</b>	<b>Symptôme unique</b>
	<i>Symptômes persistants et gênants dans un ou plusieurs systèmes corporels : musculosquelettique, gastro-intestinal, cardio-respiratoire, génito-urinaire, système nerveux, liés à la fatigue</i>		<i>Symptôme unique persistant et gênant</i>
<b>Critères optionnels</b>	<b>Accompagnant une maladie physique du même système</b> ou <b>avec/sans caractéristiques psychologiques spécifiques</b>		
<b>Classification optionnelle</b>	<b>Répond aux critères d'un ou plusieurs troubles spécifiques à une spécialité</b> <i>(e.g., SH ou fibromyalgie)</i>		

*Note.* Système de classification dit « neutre » ne favorisant ni l'étiologie somatique, ni l'étiologie mentale et reposant sur une vision globale et intégrée du trouble.

## 1.2. Épidémiologie

Il est tout d'abord important de souligner que les prévalences estimées sont souvent erronées du fait de la grande divergence des méthodologies d'évaluation des symptômes et des difficultés diagnostiques précédemment développées pour les TSS.

Un taux médian de 0.4 % a été estimé en population générale (pour revue, Creed & Barsky, 2004), mais les prévalences des TSS peuvent s'étendre de 16 % en médecine générale (pour chapitre, Creed *et al.*, 2011; De Waal *et al.*, 2004) et représenter jusqu'à 50 % des motifs de consultations dans certains services spécialisés (pour chapitre, Creed *et al.*, 2011; Fink *et al.*, 2004). Une méta-analyse estime même qu'au moins un TSS serait présent chez 26 à 35 % des patients qui consultent en médecine générale (Haller *et al.*, 2015). 54 % des patients présenteraient des TSS en gastroentérologie, 50 % en neurologie, 34 % en cardiologie, 33 % en rhumatologie, 30 % en orthopédie, 27 % en oto-rhino-laryngologie, 17 % en chirurgie générale et en gynécologie, et 15 % en pneumologie (Reid *et al.*, 2001).

Ces troubles peuvent également se développer tout au long de la vie (Harris *et al.*, 2009) et font partie des plaintes les plus courantes chez les adolescents (Cozzi *et al.*, 2017). La fréquence et l'hétérogénéité des plaintes somatiques augmentent avec l'âge et varient selon le sexe (Barkmann *et al.*, 2011). En effet, des prévalences supérieures sont observées chez les femmes, et ce même en population pédiatrique (pour revue, Barsky *et al.*, 2001; pour méta-analyse, Lovell & Ford, 2012), mais également dans les milieux socio-culturels défavorisés (Creed *et al.*, 2012;

Escobar *et al.*, 1987; Hiller *et al.*, 2006). La raison pour laquelle la prévalence des TSS est supérieure chez les femmes n'est pas claire mais pourrait être en lien avec les comorbidités anxiodépressives et/ou les antécédents traumatiques plus fréquents dans cette population, et/ou avec le fait qu'elles soient plus enclines à exprimer les symptômes (pour revue, Barsky *et al.*, 2001). Des travaux récents proposent également la piste des hormones sexuelles (*e.g.*, œstrogènes) afin d'expliquer ce phénomène (Mulak *et al.*, 2014). De plus, des travaux mettent en évidence que les prévalences des TSS diffèrent selon les cultures (Khoo *et al.*, 2012; Leonhart *et al.*, 2018). En effet, des auteurs suggèrent que dans les cultures où les pathologies mentales sont davantage « stigmatisées », la somatisation serait un phénomène plus fréquent (pour chapitre, Bagayogo *et al.*, 2013).

Les TSS constituent donc un véritable problème de santé publique au regard du nombre de personnes concernées et des nombreuses invalidités psychiques, sociales et professionnelles que ceux-ci engendrent (Harris *et al.*, 2009; Rask *et al.*, 2015). D'autant plus qu'aucune option pharmacologique curative n'existe à ce jour (pour revue, Kleinstäuber *et al.*, 2014). Il s'agit d'une population exposée à une consommation importante de soins (Leutgeb *et al.*, 2018; Rask *et al.*, 2016), et dont le pronostic négatif (persistance des symptômes et impact psychologique et social) est en lien avec les difficultés rencontrées dans le diagnostic et la prise en charge. Un phénomène de *doctor-shopping* est mis en évidence pouvant augmenter le risque de complications iatrogènes (*e.g.*, interventions chirurgicales inutiles, examens complémentaires de plus en plus invasifs, traitements à plus haut risque). Les médecins déclarent que le TSS est difficile à traiter et les patients sont souvent mécontents de leur prise en charge favorisant une perte de confiance à l'égard du corps médical (pour revue, Croicu *et al.*, 2014; Kroenke, 1997; Rask *et al.*, 2016). Ces pathologies sont par ailleurs souvent stigmatisées dans la société par rapport aux pathologies organiques (Eger Aydogmus, 2020). Associé à cela, l'errance diagnostique estimée à plusieurs années peut constituer une souffrance psychique supplémentaire non négligeable pour les patients, favorisant la pérennisation et la mauvaise évolution du trouble (pour revue, Murray *et al.*, 2013). En effet, le diagnostic des TSS est souvent tardif, indirect ou n'est pas posé (pour revue, Levenson, 2011; Yon *et al.*, 2015). Une étude a montré que sur une cohorte de 360 patients, 31.3 % n'avaient pas de diagnostic après 4 ans (Behm *et al.*, 2021). La durée de l'errance diagnostique semble néanmoins dépendante du type de TSS ; par exemple, il est estimé une durée moyenne de 7 ans pour les CNEP (Reuber *et al.*, 2002), de 6 ans pour la fibromyalgie (Gendelman *et al.*, 2018) et des études en pédiatrie ont estimé une durée moyenne de 15 mois pour le syndrome de fatigue chronique (Knight *et al.*, 2013). De plus, une fois le diagnostic posé, la proposition fréquemment faite au patient est une prise en charge psychiatrique, souvent vécue comme un déni médical et une incompréhension de l'existence de leurs troubles, pouvant aggraver la pathologie. Si la nécessité de la prise en charge psychiatrique n'est pas à sous-estimer, l'évolution insatisfaisante des troubles, qui tendent à se chroniciser, laisse suggérer que d'autres approches doivent être également recherchées.

### 1.3. Tableaux cliniques hétérogènes

Les difficultés rencontrées quant au diagnostic et à la prise en charge des TSS sont en lien avec des tableaux cliniques très hétérogènes et un spectre phénoménologique se recoupant fortement avec celui de certains troubles organiques. Les présentations cliniques sont diverses, avec des symptômes et des combinaisons de symptômes variables et évoluant au fil du temps (Claassen - van Dessel *et al.*, 2018). Nous l'avons exposé, les TSS concernent toutes les spécialités médicales parce que ceux-ci peuvent toucher tous les systèmes corporels (voir Figure 1.2). Les symptômes les plus fréquents sont, selon une étude portant sur 13 538 individus, les douleurs

articulaires (36.7 %), les douleurs dorsales (31.5 %), les céphalées (24.9 %), les douleurs thoraciques (24.6 %), les douleurs aux membres (24.3 %), les douleurs abdominales (23.6 %), la fatigue (23.6 %) et les vertiges (23.2 %) (Kroenke & Price, 1993). Des résultats similaires ont été mis en évidence dans d'autres études plus récentes (Hiller *et al.*, 2006; Poloni *et al.*, 2019). Les TSS, de légers à sévères, sont fluctuants mais massivement considérés comme des pathologies chroniques malgré des périodes de rémissions possibles (pour revues, Dapoigny, 2009; Littlejohn & Guymer, 2020). Budtz-Lilly et collaborateurs (2015) rapportent que 56.8 % des patients présentaient des TSS persistants après deux ans de suivi. Dans une revue de la littérature, environ 45 % des patients rapportent une amélioration des symptômes, tandis que 26 % et 14 % rapportent respectivement une aggravation et un non changement des symptômes sur une période d'environ 10.4 mois (Hartman *et al.*, 2009). Environ 25 % des patients développent un TSS chronique (pour revue, Croicu *et al.*, 2014). En outre, deux revues de la littérature suggèrent qu'un plus grand nombre initial de symptômes somatiques serait associé à une moindre probabilité d'amélioration (Creed & Barsky, 2004; Hartman *et al.*, 2009). Un consortium d'experts a récemment répertorié les facteurs à examiner en pratique clinique afin de mieux prédire la trajectoire de la maladie (voir Figure 1.3) (Roenneberg *et al.*, 2019).

**Figure 1.2**

*Diagnostiques et symptômes fréquemment rencontrés en fonction de la spécialité médicale (Brown, 2007)*

SPECIALITES	SYMPTOMES SOMATIQUES FREQUENTS	DIAGNOSTIC
<i>Psychiatrie</i>	Polysymptomatique	Troubles somatoformes Troubles de la somatisation
<i>Gastroentérologie</i>	Diarrhées Douleurs abdominales Ballonnements Constipations Flatulences excessives	SII Dyspepsie non ulcéreuse
<i>Cardiologie</i>	Douleurs thoraciques Palpitations Malaises	Douleurs thoraciques non cardiaques Douleurs thoraciques atypiques
<i>Neurologie</i>	Céphalées Troubles de la marche Troubles sensorielles, Paresthésies Crises épileptiques Tremblements	CNEP Trouble de conversion
<i>Rhumatologie</i>	Douleurs articulaires et musculaires Fatigue Céphalées Troubles du sommeil	Fibromyalgie
<i>Maladies infectieuses</i>	Fatigue Céphalées Difficultés attentionnelles Douleurs articulaires	Syndrome de fatigue chronique / encéphalomyélite myalgique
<i>Dentaire</i>	Douleurs faciales Céphalées Acouphènes	Douleurs faciales atypiques Trouble de l'articulation temporo- mandibulaire
<i>ORL</i>	Grosseur dans la gorge Problèmes respiratoires	Syndrome du globus
<i>Allergologie</i>	Fatigue Difficultés attentionnelles Essoufflement Yeux qui brûlent Vertiges Faiblesse	Sensibilité chimique multiple
<i>Médecine respiratoire</i>	Essoufflement Hyperventilation	Syndrome hyperventilatoire
<i>Gynécologie</i>	Douleurs pelviennes Douleurs sexuelles Douleurs à la miction Rétention urinaire Dysménorrhée	Douleurs pelviennes chroniques
<i>Médecine militaire</i>	Fatigue Céphalées Douleurs musculaires Symptômes neurologiques Difficultés attentionnelles	Syndrome de la guerre du golf

**Figure 1.3**

*Facteurs de protection et de risque pour mieux pronostiquer les TSS (Roenneberg et al., 2019)*

<p><b>Facteurs de protection pour un pronostic favorable (drapeau vert)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pensées et comportements fonctionnels e.g. humeur, confiance en soi</li> <li>- Stratégies de coping adaptées e.g. activité sportives, capacité à s'amuser et se détendre</li> <li>- Ressources individuelles e.g. hobbies, motivation, plan de carrière</li> <li>- Pas ou peu de pression sociale e.g. bon soutien social et bonnes conditions de travail</li> <li>- Pas de comorbidité psychiatrique</li> <li>- Préservation du fonctionnement dans la vie quotidienne</li> <li>- Bonnes relations soignant-soigné</li> <li>- Stratégies de traitement pluridisciplinaires évitant les examens et traitements inutiles</li> </ul>	●
<p><b>Facteurs de risque pour chronicisation du trouble et complications (drapeau jaune)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Plusieurs symptômes</li> <li>- Symptômes fréquents et persistants</li> <li>- Pensées et comportements dysfonctionnels e.g. catastrophisme, impuissance, anxiété importante liée à la santé</li> <li>- Stratégies de coping inadéquates e.g. comportement d'évitement, travailleur acharné, comportement de recherche de sécurité</li> <li>- Pression sociale modérée à sévère e.g. stress au travail, isolement, découragement</li> <li>- Comorbidité psychiatrique (surtout dépression, anxiété, addictions, ESPT)</li> <li>- Atteinte significative du fonctionnement dans la vie quotidienne e.g. incapacité de travailler, déconditionnement physique</li> <li>- Relation soignant-soigné altérée</li> <li>- Rôle iatrogène du système de soin avec examens et traitements inutiles, effets nocebos, comportement passif du patient</li> </ul>	●
<p><b>Signes d'alarme (drapeau rouge)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Automutilation ou tendance suicidaire e.g. troubles alimentaires, pensées suicidaires et tentative de suicide</li> <li>- Préjudice infligé par autrui e.g. médecins principalement en raison d'un traitement insuffisant ou inadéquat comme une chirurgie invasive dangereuse et non indiquée</li> <li>- Comorbidités psychiatriques sévères et signaux d'alerte d'une maladie somatique e.g. sang dans les selles en présence de symptômes gastro-intestinaux, troubles psychiatriques multiples avec épuisement</li> </ul>	●

*Note.* Facteurs à examiner en pratique clinique afin de mieux prédire la trajectoire de la maladie.

#### 1.4. Comorbidités et retentissement fonctionnel

Une difficulté contingente est que le tableau clinique des TSS est hétérogène, complexe et fréquemment associé à des troubles comorbides multiples.

##### 1.4.1. Comorbidités psychiatriques

L'étendue de la psychopathologie comorbide dans le TSS n'est pas consensuelle mais globalement, les principales comorbidités psychiatriques semblent être les troubles dépressifs et anxieux (pour revue, Campo, 2012; De Waal *et al.*, 2004; Kroenke, 2003; Lieb *et al.*, 2007). Des déficits de régulation émotionnelle sont identifiés (pour revue, Okur Güney *et al.*, 2019). Une méta-analyse s'intéressant à quatre TSS (SII, dyspepsie non ulcéreuse, fibromyalgie et syndrome de fatigue chronique) rapporte des taux plus élevés de dépressions majeures et de troubles anxieux dans les TSS comparativement à des patients souffrant de pathologies organiques et à des témoins sans TSS ni pathologies organiques (Henningsen *et al.*, 2003). D'autres études ont pu mettre en évidence ces mêmes constats par rapport à des pathologies organiques comparables sur un plan symptomatologique (*e.g.*, SII comparativement aux maladies intestinales inflammatoires ; pour méta-analyse, Geng *et al.*, 2018). Il est néanmoins important de noter que ces comorbidités anxiodépressives ne sont pas des réactions psychologiques spécifiques du TSS et qu'elles peuvent varier dépendamment du type de TSS et des individus (pour méta-analyse, Henningsen *et al.*, 2003). Cependant, ces comorbidités anxio-dépressives, lorsque présentes, peuvent influencer significativement la chronicisation et la sévérité du trouble (Cao *et al.*, 2020). Il existe une relation forte entre le nombre, la chronicité et la sévérité des symptômes, et l'existence d'un trouble anxiodépressif concomitant



(Kroenke, 2003; Kroenke *et al.*, 1994). De plus, les TSS ont une comorbidité très élevée avec le trouble de stress post-traumatique [TSPT] (pour méta-analyse, Afari *et al.*, 2014; pour revue, Bowman, 2018; McFarlane AO & Graham, 2021) en lien avec la forte prévalence d'événements traumatiques retrouvée dans ces populations.

De manière plus controversée, des travaux suggèrent une comorbidité importante avec certains troubles de la personnalité en particulier la personnalité borderline (pour revue, Schmaling & Fales, 2018). Une méta-analyse s'appuyant sur les critères du DSM IV-TR (2000) a révélé des prévalences supérieures de divers troubles de la personnalité (*e.g.*, troubles paranoïaque, obsessionnel-compulsif, anti-social, borderline, narcissique, histrionique, évitant et dépendant) dans les TSS mais avec des tailles d'effet faibles à modérées (Bornstein & Gold, 2008). Des études laissent suggérer également une comorbidité forte entre les TSS et certains styles cognitifs, en particulier le neuroticisme (Leong *et al.*, 2019) et l'alexithymie (Lanzara *et al.*, 2020). Les patients somatiseurs auraient ainsi plus tendance à ressentir des émotions négatives et plus de difficulté à reconnaître et à décrire leurs propres émotions, ainsi qu'à différencier leurs états émotionnels des sensations corporelles qui les accompagnent.

#### 1.4.2. Comorbidités avec des pathologies organiques

Des comorbidités avec d'autres pathologies organiques proches sont également classiquement retrouvées comme par exemple le SII qui peut-être comorbide à d'autres troubles digestifs non fonctionnels (Halpin & Ford, 2012) ou les CNEP qui sont fréquemment associées à de l'épilepsie (pour revue, Kutlubaeve *et al.*, 2018). Ce constat est d'ailleurs le socle d'un débat théorique récent quant à l'existence d'une seule entité pathologique dans ces troubles. En ce sens, plusieurs auteurs défendent l'intérêt d'une restructuration nosologique avec la prise en considération de l'existence de formes de TSS dont l'étiologie serait organique. Ces aspects seront développés dans le contexte du SII et des CNEP dans le chapitre 3 de la partie théorique. En outre, le SII est aussi très fréquemment associé à l'endométriose (pour méta-analyse, Saidi *et al.*, 2020). Une étude empirique récente recensant 410 patients souffrant de troubles neurologiques fonctionnels a rapporté que 89 d'entre eux (21.7 %) présentaient des troubles neurologiques organiques comorbides tels que la migraine, les maladies cérébrovasculaires et la maladie de Parkinson pour les plus fréquents (Tinazzi *et al.*, 2021).

#### 1.4.3. Comorbidités avec d'autres troubles à symptomatologie somatique

Outre des comorbidités psychiatriques, un type de TSS va également être très souvent comorbide à un autre type de TSS. Par exemple, la fibromyalgie, la fatigue chronique, les douleurs pelviennes chroniques ou encore le syndrome de la vessie douloureuse, considérés comme des TSS, sont fréquemment identifiés dans le SII (pour revue, Mathieu, 2009; Üçüncü *et al.*, 2020). Pareillement, environ 25 % des patients atteints de CNEP souffrent d'autres TSS (McKenzie *et al.*, 2011). Aaron et Buchwald (2001) mettent ainsi en évidence des taux de cooccurrence élevés entre divers TSS spécifiques (*e.g.*, syndrome de fatigue chronique, fibromyalgie, SII, céphalées, troubles temporomandibulaires, cystite interstitielle). Compte tenu de la mise en évidence d'un tel chevauchement entre les TSS et leurs symptômes associés, certains auteurs proposent donc l'existence d'une seule entité pathologique : le TSS, mais caractérisé par des phénotypes variés (Aggarwal *et al.*, 2006; Donnachie *et al.*, 2020; Driver-Dunckley *et al.*, 2011; Fink & Schröder, 2010; pour revue, Wessely *et al.*, 1999; Wessely & White, 2004).



#### 1.4.4. Retentissement fonctionnel

Finalement compte tenu de la chronicité du trouble et des fortes comorbidités retrouvées, il est classiquement observé une forte altération de la qualité de vie chez ces patients (Carson *et al.*, 2011; Sprangers *et al.*, 2000). C'est d'ailleurs un critère central et retenu pour le DSM. La sévérité du TSS et le nombre de symptômes associés seraient prédicteurs de l'état de santé et de la qualité de vie ultérieure des patients (Creed *et al.*, 2012). Les pronostics de cette pathologie sont plutôt négatifs et des taux élevés d'invalidité sont observés (Harris *et al.*, 2009; Rask *et al.*, 2015). En lien avec les comorbidités anxio-dépressives, environ 34 % des personnes souffrant de TSS ont des pensées suicidaires et 13 % ont déjà fait une tentative de suicide (Kämpfer *et al.*, 2016). Des troubles addictifs liés à l'utilisation de substances (pour revue, Hasin & Katz, 2007) et des troubles du sommeil (pour revue, Ionescu *et al.*, 2021) sont également fréquemment rapportés.

Les tableaux cliniques hétérogènes reflètent ainsi la complexité de la nosologie de ce trouble. Le TSS, étant donné sa nature plurifactorielle, doit être considéré comme le résultat de causalités complexes dans lesquelles interviennent des facteurs psychologiques, sociaux, mais également neurobiologiques.

## 2. Étiopathologie

Malgré des avancées conséquentes ces dernières années, l'étiologie du TSS reste encore mal connue et non consensuelle. Elle est généralement considérée comme une pathologie idiopathique de causalité circulaire complexe et multifactorielle s'inscrivant dans un modèle bio-psycho-social (Creed *et al.*, 2011, 2012; pour revues, Henningsen, 2018; Löwe *et al.*, 2022; Rief & Barsky, 2005; Roenneberg *et al.*, 2019). Des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux interviennent dans la pathologie et jouent un rôle dans la prédisposition, la survenue et la pérennisation des symptômes (Engel, 1980 ; Guéné, 2018). Nous présenterons dans cette partie, de manière non exhaustive, les principaux facteurs de risque, de déclenchement et/ou d'aggravation et de maintien, impliqués dans l'étiologie de la plupart des TSS. En effet, dans le cadre du présent travail, nous avons choisi de ne pas décrire l'intégralité des facteurs pouvant être identifiés comme pertinents dans la littérature pour les TSS en général. En revanche, une description plus approfondie des facteurs étiologiques spécifiques de deux TSS d'intérêts, le SII et les CNEP, sera réalisée ultérieurement dans le manuscrit.

### 2.1. Facteurs de risque

#### 2.1.1. Facteurs biologiques

##### . Facteurs génétiques

Quelques travaux ont suggéré qu'il existait une prédisposition génétique à développer des TSS (K. Kato *et al.*, 2009; Lembo *et al.*, 2009) mais ces résultats restent inconsistants. En revanche, les mécanismes épigénétiques<sup>1</sup> sont de plus en plus considérés comme pertinents puisqu'ils pourraient favoriser la vulnérabilité à

---

<sup>1</sup> L'épigénétique désigne les processus moléculaires permettant de moduler l'expression des gènes, mais qui ne sont pas fondés sur des changements dans la séquence de l'ADN. Par exemple, certains facteurs environnementaux peuvent moduler l'expression des gènes sans pour autant impacter leur séquence.

certaines pathologies psychiatriques (pour revue, Howie *et al.*, 2019) et aux effets délétères du stress (pour revue, Zannas & West, 2014). D'autant plus que ces mécanismes fortement façonnés par les expériences précoces (pour revue, Howie *et al.*, 2019), offrent une causalité potentielle avec le rôle bien établi que les adversités de l'enfance prédisposent au développement de TSS (pour revue, Fogelman & Canli, 2019).

#### . Facteurs infectieux

Dans certains types de TSS, il est rapporté des facteurs de risque infectieux. Il a été montré qu'une infection digestive virale (*e.g.*, gastro-entérite) ou bactérienne (*e.g.*, *H. pylori*) aiguë augmentait le risque de déclencher par la suite des troubles fonctionnels gastriques (pour revue, Ghoshal, 2022; pour méta-analyse, Thabane *et al.*, 2007). Ainsi, des auteurs défendent l'origine biologique de certains TSS qui seraient la conséquence d'infections multiples (pour revue, Enck & Mazurak, 2018). Néanmoins, l'origine infectieuse des TSS est controversée puisque ces facteurs infectieux ne sont pas identifiés systématiquement. Dans le SII, une étude examinant 89 patients souffrant de SII a estimé la présence d'un SII post-infectieux chez la moitié d'entre eux environ (J. Wang *et al.*, 2016).

#### . Facteurs de dysrégulation des systèmes neurobiologiques du stress

Un dérèglement des systèmes de régulation du stress est identifié comme un facteur de risque pour le développement de TSS (pour revues, Rief & Barsky, 2005; Tak & Rosmalen, 2010). Le stress est un phénomène qui peut induire, exacerber et perpétuer les symptômes physiques (McEwen, 1998a, 1998b). Un grand nombre de recherches sur les altérations potentielles de la réponse physiologique de stress dans les TSS se sont concentrées sur i/ le dérèglement de l'axe corticotrope (axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien [HHS] : axe du stress) via les taux de cortisol (*e.g.*, pour revue, Sundararajan *et al.*, 2016; Tak *et al.*, 2011), ii/ les déséquilibres du système nerveux autonome [SNA] via la variabilité du rythme cardiaque (*e.g.*, pour méta-analyses, Tak *et al.*, 2009; Vreijling *et al.*, 2021), et iii/ les dysrégulations de la fonction immunitaire et inflammatoire via les cytokines pro-inflammatoires (*e.g.*, Dantzer, 2005; Lloyd *et al.*, 1998). Une revue de la littérature met en évidence des altérations de ces trois systèmes dans plusieurs types de TSS (Nater *et al.*, 2011). Il a été prouvé par exemple que les processus immunitaires de bas grades jouent un rôle dans le développement et le maintien de la douleur chronique (pour revue, Grace *et al.*, 2014) et de la fatigue chronique (pour revue, Lacourt *et al.*, 2018), ou encore que la variabilité de fréquence cardiaque [VFC] était abaissée dans plusieurs TSS (voir chapitre 2, partie 3.3). Enfin, des modulations des réponses neuroendocriniennes de stress (pour revue, Farzi *et al.*, 2018; Keskitalo *et al.*, 2021) ont également été rapportées (pour revue, Mayer *et al.*, 2014) ainsi que des dysbioses<sup>2</sup> observées dans les CNEP (pour revue, Asadi-Pooya, 2016), le SII (I. M. Carroll *et al.*, 2011), et la fibromyalgie (Minerbi *et al.*, 2019).

L'ensemble des dérèglements de ces systèmes neurobiologiques pourraient contribuer à la somatisation en augmentant la vulnérabilité aux effets délétères des réactions de stress. Une explication plausible de ces dérèglements serait liée à une activation physiologique prolongée, conséquence de facteurs de stress multiples comme les traumatismes antérieurs précoces et des événements stressants de la vie (Agorastos *et al.*, 2018, 2019;

---

<sup>2</sup> La dysbiose fait référence à des perturbations de la composition et des fonctions du microbiote intestinal.

pour revue, Fogelman & Canli, 2019; Moloney *et al.*, 2016; Schuurmans *et al.*, 2021). Des explications plus approfondies seront apportées à la fin de ce chapitre (voir chapitre 1, partie 3.4).

### 2.1.2. Facteurs psychosociaux

#### . Expériences de stress précoces, évènements de vie, et tracas quotidiens

Une méta-analyse a estimé que les personnes présentant des expériences de stress précoces auraient 2.7 fois plus de risque de développer un TSS (Afari *et al.*, 2014). Celles-ci sont donc centrales dans l'étiologie (Bonvanie *et al.*, 2017; pour revue, Henningsen, 2018). Ces expériences de stress précoces comprennent des expériences de vie avec un parent malade ou des douleurs persistantes pendant l'enfance et, fréquemment, de la maltraitance et/ou négligence (pour revue, Gonon-Demoulian & Purper-Ouakil, 2021; Hotopf *et al.*, 1999). Les résultats existants suggèrent que les expériences traumatiques vécues pendant le développement de l'enfant, telles que l'exposition à des maltraitances (abus sexuel, physique et/ou émotionnel) ou à de la négligence (physique et/ou émotionnelle) pourraient favoriser le développement d'un TSS (Chandan *et al.*, 2020; Creed *et al.*, 2012; Duncan *et al.*, 2019; pour revue, Herzog & Schmahl, 2018; pour revue, Paras *et al.*, 2009; Piontek *et al.*, 2021), et ce, d'autant plus chez les femmes (Tak *et al.*, 2015). Dans ce cadre, plusieurs études ont mis en évidence une prévalence supérieure de traumatismes précoces chez les patients somatisés (Berens *et al.*, 2020; pour revue, Drossman, 1995; pour revue, Guo *et al.*, 2019; Myers *et al.*, 2019; Park *et al.*, 2016). Une étude ayant comparé 80 657 patients adultes vus en médecine générale ayant été exposés à au moins une expérience de stress précoce, à 161 314 patients appariés en âge et en genre, mais n'ayant pas été exposés à ce type d'évènements, a mis en évidence un risque plus élevé chez les patients avec traumatismes de développer certains TSS (Chandan *et al.*, 2020). Le risque le plus élevé a été identifié pour la fibromyalgie suivi, dans l'ordre, du syndrome de fatigue chronique, de la lombalgie chronique, du syndrome des jambes sans repos, et du SII. En revanche, aucune association significative n'a été observée pour le développement des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire, des céphalées chroniques, de la cystite interstitielle, de la vulvodynie, de la prostatite chronique et du syndrome de douleur myofasciale, ceci en contrôlant l'âge, le genre et les comorbidités psychiatriques. Enfin, il existerait également une relation entre la nature et la sévérité des traumatismes infantiles et le nombre de symptômes somatiques à l'âge adulte (Piontek *et al.*, 2021; Waldinger *et al.*, 2006).

Non seulement les expériences de stress précoces, mais aussi les événements traumatiques récents (violences domestiques, divorces, catastrophes naturelles ou maladies graves) joueraient un rôle dans la somatisation (Creed *et al.*, 2012; Tak *et al.*, 2015). Des événements négatifs survenus à l'âge adulte ont été associés à la gravité des symptômes et à une altération de la réponse au stress chez des patients atteints du SII (Parker *et al.*, 2019).

De plus, même si ceux-ci sont moins étudiés, les tracas quotidiens ou évènements de vie mineurs pourraient également rendre plus vulnérables aux TSS (Lucini *et al.*, 2005; Walker *et al.*, 2011). Ainsi, les expériences aversives sont particulièrement délétères lorsqu'elles surviennent tôt dans la vie, mais elles le sont aussi lorsqu'elles sont chroniques et/ou graves, ou s'accumulent dans le temps.

Nous soulignons toutefois que toutes les personnes ayant subi des traumatismes ne déclencheront pas un TSS. En particulier, certaines études remettent en cause le lien exclusif entre expériences de stress précoces et TSS (pour revue de méta-analyses, Hailes *et al.*, 2019). Des antécédents de traumatismes ont certes été incriminés mais leur présence est plus sensible que spécifique et pourrait donc constituer une prédisposition générale à la psychopathologie plutôt qu'à tel ou tel trouble mental. En particulier, une piste probante des facteurs modérateurs

du lien entre expérience de stress précoces et TSS serait l'existence de facteurs de résilience épigénétiques, neurobiologiques, psychologiques et sociaux (Ioannidis *et al.*, 2020; Koenig, 2020; Kuhar & Zager Kocjan, 2022). Il n'en semble pas moins nécessaire de rechercher ces antécédents de vie traumatiques d'une part puisque ceux-ci peuvent favoriser le développement du TSS, et d'autre part car ils pourraient aggraver et chroniciser ce trouble, et ce d'autant plus chez les individus les moins résilients (S. H. Park *et al.*, 2016).

#### . Facteurs cognitivo-émotionnels

Nous l'avons vu concernant les comorbidités psychiatriques retrouvées fréquemment dans les TSS, certains styles cognitifs, en particulier le neuroticisme, le perfectionnisme, le catastrophisme et l'alexithymie, seraient également des facteurs prédisposant au TSS (Hazlett-Stevens *et al.*, 2003; Lanzara *et al.*, 2020; Porcelli *et al.*, 1999; Rief *et al.*, 1998; Tkalčić *et al.*, 2010; Wilson *et al.*, 2014; Woud *et al.*, 2016). Des travaux démontrent à l'inverse que ce serait la tendance à somatiser pendant l'enfance qui prédisposerait au développement de certains styles cognitifs (Haltigan & Vaillancourt, 2016).

D'autres auteurs estiment que ce sont des troubles psychiatriques latents notamment la dépression et l'anxiété qui augmentent le risque de déclarer un TSS (Janssens *et al.*, 2010; M. P. Jones *et al.*, 2017) mais des preuves suggèrent à l'inverse une primauté des symptômes somatiques (pour revue, Shidhaye *et al.*, 2013). Par exemple, une étude longitudinale menée sur quatre ans auprès d'individus sains démontre que ceux dont les scores de somatisation étaient les plus élevés au début de l'étude développaient significativement plus de troubles anxieux et/ou dépressifs à quatre ans alors même qu'ils ne souffraient d'aucun trouble initialement (Dijkstra-Kersten *et al.*, 2015). Néanmoins, compte tenu de l'influence mutuelle de ces troubles psychiatriques et des TSS, il semble difficile d'identifier un lien de causalité direct et une étiologie systématique unidirectionnelle. Dans le cadre des troubles fonctionnels gastro-intestinaux, les études estiment globalement que la moitié des patients présenteront d'abord des troubles psychologiques (top-down) et l'autre moitié d'abord des troubles gastro-intestinaux (bottom-up) (M. P. Jones *et al.*, 2017; Koloski *et al.*, 2016; H. S. Lee, 2022). La perturbation des processus de régulation des émotions a été également reconnue comme contribuant au développement et à la progression des symptômes (pour revue, Schnabel *et al.*, 2022). En particulier, les stratégies de coping (*i.e.*, stratégies pour faire face à la situation stressante) ont été très étudiées (Afari *et al.*, 2000; pour revue, Martin & Rief, 2011; Rasmussen *et al.*, 2010; Vlaeyen *et al.*, 2016). Des stratégies de coping inadaptées augmenteraient la sensibilité aux effets délétères du stress tant au niveau psychologique que physiologique rendant les individus plus enclins à somatiser. De nouveau, une explication probable de ces perturbations cognitivo-émotionnelles et comportementales se réfère aux expériences de stress précoces (voir chapitre 1, partie 3.4)

#### . Facteurs sociodémographiques

Les facteurs de risque sociodémographiques aux TSS sont le sexe féminin, le faible niveau d'éducation et le statut socio-économique (pour revue, Henningsen, 2018), et des facteurs socioculturels (Kirmayer & Sartorius, 2007). Par exemple, comme mentionné précédemment, dans les cultures où les pathologies mentales sont davantage stigmatisées, la somatisation serait un phénomène plus fréquent (pour chapitre, Bagayogo *et al.*, 2013). Dans une étude épidémiologique regroupant 741 participants, Creed et collaborateurs (2012) identifient le statut

de personne séparée, divorcée ou veuve, et un niveau d'étude inférieur à 12 ans comme des facteurs de risque significatifs des TSS.

## 2.2. Facteurs déclenchants

Ces facteurs concernent les éléments qui vont précéder les crises ou le déclenchement du TSS. Nous noterons que la plupart des facteurs biologiques et psychosociaux évoqués ci-dessus en particulier liés à des stress psycho-sociaux (traumatismes) et physiques (infections) (voir chapitre 1, partie 2.1) jouent également le rôle de facteurs déclenchants.

De plus, certains événements de vie comprenant les situations susceptibles d'induire un stress peuvent également être des facteurs déclencheurs du TSS. Ces stress aigus liés par exemple à des situations particulièrement anxigènes (*e.g.*, deuil, rentrée scolaire, soutenance, examens), des situations conflictuelles (*e.g.*, divorce des parents, rupture amoureuse) et/ou des changements de vie importants (*e.g.*, déménagement, nouveau travail, maladie ou blessure grave) sont classiquement rapportés avant l'apparition de symptômes. En outre, une étude menée sur une cohorte de 115 suédois a montré que les deux plaintes les plus couramment rapportées dans les deux ans précédant le diagnostic de syndrome de fatigue chronique étaient relative à une infection ou à l'anxiété (Adamsson & Bernhardsson, 2018). Récemment, une étude a montré que la crise sanitaire du COVID-19 a également été un élément déclencheur de TSS (Colizzi *et al.*, 2020). Nous notons que l'ensemble de ces situations sont susceptibles de déclencher intrinsèquement une réaction de stress.

## 2.3. Facteurs de maintien et d'aggravation

Les facteurs perpétuant contribuent à la chronicisation du trouble. De nouveau, les facteurs de risque et déclenchants, biologiques et psychosociaux évoqués ci-dessus (voir chapitre 1, partie 2.1 et partie 2.2) sont également, pour la plupart, des facteurs de maintien et d'aggravation.

En outre, les stratégies de régulation émotionnelle et/ou de coping ont largement été identifiées comme des facteurs déterminants dans l'évolution de ces pathologies. Une revue systématique laisse suggérer que les patients somatiseurs utilisent davantage de stratégies de régulation émotionnelle inadaptées comparativement à des sujets sains (Schnabel *et al.*, 2022). Parmi ces stratégies, l'évitement, fréquemment utilisé par les patients présentant des TSS est un facteur de pérennisation du trouble (pour revue, Martin & Rief, 2011; Vlaeyen *et al.*, 2016; Walker *et al.*, 2006). Par exemple, dans le cadre de la fibromyalgie ou du syndrome de fatigue chronique, il est prouvé que l'inactivité physique afin d'éviter de potentielles douleurs ou par peur d'augmenter son état de fatigue va renforcer la symptomatologie associée (Koleck *et al.*, 2006; Nijs *et al.*, 2013; Soriano-Maldonado *et al.*, 2015). Des stratégies inadaptées pourraient aggraver d'une part la symptomatologie physique du TSS, et d'autre part les comorbidités psychiatriques (Uchmanowicz *et al.*, 2016). En outre, les stratégies associées à une faible capacité de réévaluation cognitive, en particulier une faible acceptation (*i.e.*, reconnaissance limitée du diagnostic), de l'impuissance et des croyances négatives sur la pathologie, sont autant de cognitions susceptibles de prédire des évolutions défavorables dans diverses maladies chroniques (pour revue, Ridder *et al.*, 2008). A l'inverse et par exemple, les stratégies d'acceptation prédisent une meilleure tolérance à la douleur dans les TSS (McCracken & Eccleston, 2006). De plus, un sentiment d'auto-efficacité faible est associé à une plus grande persistance des symptômes (Findley *et al.*, 1998; Walker *et al.*, 2006).

Associé à cela, le système de soins peut jouer un rôle iatrogène. En effet, comme mentionné préalablement, l'errance diagnostique, les expériences négatives avec le système de santé et le mécontentement fréquent quant à la prise en charge sont susceptibles de chroniciser et d'aggraver le trouble. De plus, cela entraîne souvent une surconsommation inutile et potentiellement nuisible des services de santé (pour revue, Henningsen, 2018). Des effets nocebo peuvent aussi aggraver le trouble compte tenu de la perte de confiance dans le corps médical et du scepticisme des patients vis-à-vis de la prise en charge (pour revue, Barsky, 2002).

Ainsi les données disponibles dans la littérature quant aux facteurs impliqués dans les TSS révèlent l'ampleur de la complexité étiologique de ce trouble. Depuis des décennies, des modèles théoriques tentent de modéliser les causes de cette pathologie et la manière dont ces facteurs fonctionnent et interagissent entre eux pour faire émerger la symptomatologie.

### **3. Modèles théoriques des troubles à symptomatologie somatique**

Dans cette partie, nous présenterons les modèles théoriques qui ont été les plus influents et qui sont encore aujourd'hui classiquement rapportés dans la littérature pour conceptualiser les TSS. Nous notons par ailleurs que malgré la tendance des modèles récents à conceptualiser le TSS comme une maladie biopsychosociale, les modèles les plus cités dans la littérature restent, pour la majorité, non intégratifs en proposant des approches soit cognitives et/ou comportementales, soit biologiques du trouble. Les modèles les plus récents, davantage biopsychosociaux et intégratifs, sont quant à eux souvent descriptifs car trop complexes et donc très difficilement testables empiriquement. Dans cette lignée, nous proposons une piste de réflexion quant à l'intérêt particulier d'étudier le facteur « stress » dans les TSS compte tenu de son appartenance aux composantes à la fois biologique, psychologique et sociale du trouble.

#### **3.1. Modèles cognitifs**

Les théories cognitives attribuent généralement les TSS à des altérations des systèmes attentionnels et perceptifs. Le modèle d'amplification sensorielle (Barsky, 1998; Barsky *et al.*, 1988; Barsky & Wyshak, 1990) postule que les TSS résultent d'un style cognitif dispositionnel d'amplification sensorielle. Les symptômes résulteraient d'une hypervigilance sur les sensations corporelles (biais attentionnel) combinée à leur interprétation erronée (biais d'attribution causale). D'autres théories postulent également que l'attention focalisée sur les sensations (R. J. Brown, 2004) et la mauvaise attribution de ces sensations à des symptômes (Rief & Hiller, 1998) sont centrales. Ces théories ont été très influentes mais les données empiriques laissent suggérer qu'il n'existe ni biais attentionnel ni biais d'attribution causale chez les patients souffrant de TSS (pour méta-analyse, Crombez *et al.*, 2013; Hiller *et al.*, 2010; Martin & Alexeeva, 2010; pour revue, Rief & Broadbent, 2007).

Rief et Barsky (2005) proposent, quant à eux, le modèle de filtrage des signaux corporels conceptualisant le TSS comme un trouble de la perception lié à un mauvais filtrage du signal causé par une amplification des signaux corporels et/ou une diminution des capacités de filtrage. Néanmoins, des données empiriques réfutent là encore cette théorie perceptive (Schulz *et al.*, 2022)

Les modèles les plus récents proposent de nouveau une prédominance cognitive dans l'apparition du TSS (Edwards *et al.*, 2012; Pitron *et al.*, 2019; Van den Bergh *et al.*, 2017). Les symptômes seraient davantage dus à une erreur de prédiction concernant les informations corporelles que le cerveau va recevoir plutôt qu'à une anomalie



intrinsèque des signaux corporels afférents (M. J. Edwards *et al.*, 2012). Ces représentations seraient notamment façonnées par les connaissances et expériences antérieures. Si les afférences ne sont pas congruentes avec les prédictions mentales, le cerveau va interpréter ces sensations comme des symptômes. Par exemple, une personne qui aurait des attentes vis-à-vis de douleurs abdominales à la suite de la consommation de certains aliments pourrait ressentir des douleurs abdominales après la prise de cet aliment alors même qu'aucun signal nociceptif afférent n'est présent. Le modèle propose des mécanismes sous-jacents similaires aux mécanismes de l'effet placebo/nocebo : l'anticipation cognitive de l'efficacité attendue du traitement détermine son efficacité réelle (Büchel *et al.*, 2014). Dans ce cadre, l'anticipation du symptôme suffit à le créer alors même que les sensations corporelles sont normales. L'anticipation anxieuse peut ici jouer un rôle déterminant. Par exemple, une étude montre que l'anticipation anxieuse d'une distension rectale chez des patients atteints de SII module de manière différentielle le traitement cérébral de la stimulation rectale (Kano *et al.*, 2017). Ces résultats sont prometteurs mais des preuves empiriques sont encore nécessaires afin d'étayer ces derniers modèles.

### 3.2. Modèles comportementaux

Les modèles comportementaux proposent quant à eux de s'appuyer sur les théories de l'apprentissage social pour expliquer le TSS (Palermo & Chambers, 2005). En particulier, l'apprentissage de comportements anormaux de maladie se réaliserait par un conditionnement opérant lié à des renforcements positifs et/ou négatifs provenant de l'entourage et/ou du système de soin. Les auteurs parlent de transmission familiale de comportements anormaux face à la maladie (Craig *et al.*, 2002; Pilowsky, 1969). Ces conduites de maladies peuvent comprendre des composantes perceptives (sensations), cognitives (interprétations), émotionnelles (inquiétudes) et comportementales (consultations).

Les théories de l'attachement ont également été proposées comme fondement des TSS. Ces troubles résulteraient d'un style d'attachement insécuré découlant d'expériences négatives précoces avec des soignants ou les figures parentales (Noyes *et al.*, 2003; Stuart & Noyes, 1999). Sachant que le style d'attachement insécuré est un facteur de vulnérabilité des maladies psychiatriques.

D'autres théories supposent encore que le TSS est en réalité une expression atypique des troubles psychiatriques ou encore une simple manifestation de l'alexithymie où les personnes vont utiliser un langage corporel pour exprimer les émotions qu'elles ne peuvent pas exprimer verbalement (Stoudemire, 1991; Van Hemert *et al.*, 1993). Ces différentes théories, même si présentant des processus potentiellement impliqués dans l'apparition du TSS, ne peuvent expliquer intégralement le trouble compte tenu que celles-ci ne sont pas spécifiques au TSS et ne reconnaissent pas, entre autre, l'impact des facteurs biologiques dans ces processus (pour revue, T. C. Hartman *et al.*, 2009).

### 3.3. Modèles biologiques

La théorie de l'hypersensibilité centrale suppose que l'apparition des symptômes est associée à une trop forte excitabilité neuronale liée à des altérations neurochimiques (pour revues, Bourke *et al.*, 2015; Nijs *et al.*, 2012), entraînant une sensation exagérée des stimuli douloureux (hyperalgésie) et/ou une sensation douloureuse des stimuli non douloureux (allodynie). Certains auteurs proposent que l'hypersensibilité centrale serait la pathophysiologie commune des TSS (pour revue, Yunus, 2008). Cette approche s'inscrit, de nouveau, dans l'idée que les TSS peuvent être approchés comme une entité unique. L'hypothèse de l'hypersensibilité a été notamment

testée de manière plus systématique dans les troubles fonctionnels gastro-intestinaux dans le cadre de la théorie de l'hypersensibilité viscérale, présentée en détails dans le chapitre 3 de ce manuscrit abordant le SII. Ces théories restent critiquées puisqu'elles se focalisent uniquement sur la douleur qui n'est pas prédominante dans tous les TSS, et qu'elles minimisent l'impact des autres facteurs psychosociaux sur le trouble (pour revues, Adams & Turk, 2015; Hüllemann, 2018).

Finalement, une théorie récente *the biology first hypothesis* propose de considérer les processus biologiques comme principaux déterminants des troubles fonctionnels de type intestinaux (Enck & Mazurak, 2018). Cette théorie suggère plus particulièrement que les infections provoquent les maladies fonctionnelles intestinales mais également certaines manifestations extra-digestives présentes dans ces pathologies. Néanmoins, sachant que la présence d'infections n'est pas systématique dans les troubles fonctionnels intestinaux (voir chapitre 1, partie 2.1.1), cette théorie semble là encore difficilement généralisable. Celle-ci contribue toutefois à l'évolution de la conceptualisation du trouble, comme dans le SII, où des travaux récents suggèrent désormais l'existence d'un type de SII post-infectieux (Barbara *et al.*, 2019; Ghoshal, 2022; Porter *et al.*, 2008; Saha *et al.*, 2022).

#### 3.4. Les troubles à symptomatologie somatique comme troubles liés au stress

Au regard de la place du stress dans l'étiologie en tant que facteur de risque, facteur prédisposant, déclenchant, maintenant, et aggravant tel qu'illustrée dans la deuxième partie de ce chapitre, les modèles liés au stress nous semblent revêtir un intérêt de tout premier plan pour expliquer les TSS. Rappelons que des états élevés de stress ont été rapportés pour toutes les formes de TSS. Un stress élevé semble donc être un élément capital dans l'étiopathogénie, d'autant plus que celui-ci appartient aux sphères biologique, psychologique et sociale du trouble. Des auteurs ont donc considéré le TSS comme un trouble lié au stress (pour revues, Drossman, 2016; Nater *et al.*, 2011; pour chapitre, Pellissier & Bonaz, 2017) caractérisé par des perturbations diffuses de l'axe cerveau-viscères. Dans ce cadre, les expériences de stress précoces et les expositions prolongées et/ou excessives à un stresser psychologique et/ou physiologique, du fait des dérèglements des systèmes neurobiologiques du stress (périphériques et centraux) que celles-ci impliquent, sont des facteurs de risque centraux des TSS (voir chapitre 1, partie 2.1.2).

Les premiers modèles du stress (voir chapitre 2, partie 2.3) reconnaissaient déjà que certains facteurs/états de stress aigus et/ou chroniques puissent contribuer à la dérégulation des systèmes physiologiques impliqués dans la régulation de la réponse de stress et, par conséquent, vulnérabiliser à la pathologie (McEwen, 1998a, 1998b; Selye, 1936). Des travaux empiriques et théoriques indiquent en ce sens que les expériences de stress précoces affectent de façon permanente les systèmes neurobiologiques du stress tels que les systèmes immunitaire, métabolique, endocrinien et neurovégétatif (pour revues, Heim *et al.*, 2010; Herzog & Schmahl, 2018; Pico-Alfonso *et al.*, 2004; pour revue, Smith & Pollak, 2020; van Oers *et al.*, 1998), surtout lorsque ces expériences sont survenues dans des périodes sensibles (*i.e.*, prénatale, périnatale, enfance et adolescence) (Hambrick *et al.*, 2019; Schalinski *et al.*, 2016). Les expériences traumatiques peuvent avoir un effet délétère et persistant sur la régulation de l'homéostasie augmentant ainsi le risque de psychopathologie (Agorastos *et al.*, 2018; pour revues, Fogelman & Canli, 2019; Herzog & Schmahl, 2018). Un modèle animal a notamment permis de montrer que le stress néonatal induit par la séparation maternelle répétée dans les premiers jours suivant la naissance, engendrait des modifications du fonctionnement de l'axe HHS (corticotrope) ainsi qu'une hypersensibilité viscérale chez des rongeurs. Les souris développaient, à l'âge adulte, des troubles gastro-intestinaux de type SII associés à une plus grande sensibilité aux



stresseurs (Fuentes *et al.*, 2016; Moloney *et al.*, 2012; O'Mahony *et al.*, 2009). Les travaux sur l'Homme ont également rapporté une activation anormale de l'axe HHS chez les personnes ayant été exposées à des expériences de stress précoces, tant au niveau basal qu'en réactivité à un stress (Schuurmans *et al.*, 2021; pour revue, van Bodegom *et al.*, 2017), pouvant, selon certains auteurs, contribuer au développement de plusieurs pathologies chroniques dont par exemple des maladies psychiatriques et du diabète (pour revue, voir Agorastos & Chrousos, 2022).

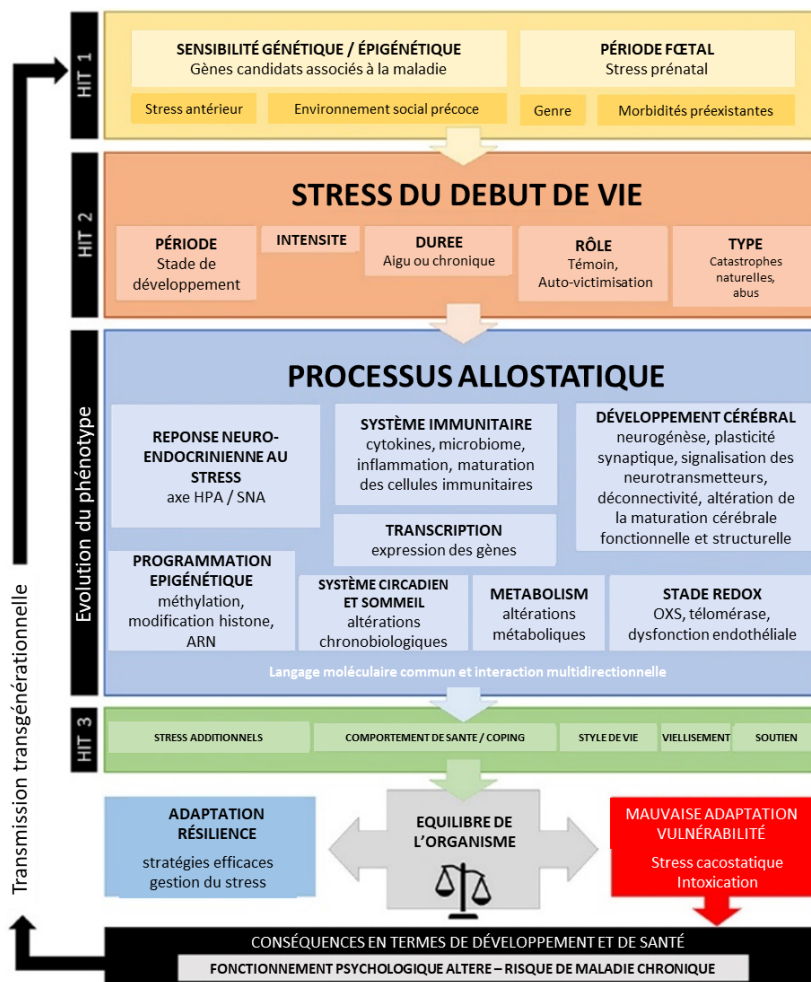
Outre les dysrégulations des systèmes du stress périphériques, les expériences de stress précoces peuvent également entraver les systèmes centraux. Plusieurs revues mettent en évidence des effets délétères des stress précoces sur la maturation de certaines structures cérébrales (*e.g.*, amygdale, cortex préfrontal [CPF]) fondamentales à la régulation cognitive et émotionnelle favorisant des déficits cognitivo-émotionnels (pour chapitre, Bonaz *et al.*, 2012; Hambrick *et al.*, 2019; Hart & Rubia, 2012; Heim *et al.*, 2010; Herzog & Schmahl, 2018; Humphreys *et al.*, 2019; Teicher *et al.*, 2015, 2016; Teicher & Samson, 2016).

Dans une perspective intégrative, Agorastos et collaborateurs (2019) ont récemment proposé une revue en faveur de l'existence de dix voies neurobiologiques allostatiques par lesquelles les expériences de stress précoces peuvent vulnérabiliser à la pathologie (voir Figure 1.4). La dérégulation de ces systèmes pourrait être un mécanisme clé du développement et du maintien de symptômes somatiques, ainsi que des problèmes psychologiques et comportementaux après un traumatisme (Agorastos & Chrousos, 2022; Chang, 2011; pour livre, Kozłowska *et al.*, 2020). Parmi ces différentes voies neurobiologiques, les perturbations du fonctionnement du SNA sont des candidats intéressants dans la mise en perspective des effets du stress et de l'apparition d'un TSS. D'une part, cet axe nerveux autonome est le principal médiateur de l'axe cerveau-viscères et, outre son rôle dans l'adaptation au stress, celui-ci est un support de la régulation neurophysiologique et cognitivo-émotionnelle (voir chapitre 2, partie 2). D'autre part, ce système s'inscrit dans l'initiation de la réponse au stress et coordonne la mise en action des autres systèmes périphériques du stress. Il permet ainsi une réaction de stress rapide, dynamique et coordonnée (Elliott & Lawrenson, 2009). Également, dans la mesure où des travaux ont montré que les expériences de stress précoces perturbaient les systèmes neurologiques centraux du stress, en particulier l'amygdale (Dannlowski *et al.*, 2012) et le circuit fronto-limbique (Jedd *et al.*, 2015), le rôle du SNA dans les TSS semble pertinent. En effet, nous verrons ultérieurement que le modèle d'intégration neuroviscérale suggère un lien étroit entre la balance fronto-amygdalienne et le SNA (voir chapitre 2, partie 2.2.2). Finalement, d'après des modèles théoriques récents, les expériences de stress précoces pourraient interférer avec le développement du SNA, en particulier sa branche parasympathique vagale, et ainsi altérer la maturation du CPF conduisant à une incapacité à réguler correctement les émotions (Koenig, 2020). Koenig (2020), en se basant sur la théorie polyvagale de Porges (1995) (voir chapitre 2, partie 1.2.2), propose que le bon développement du SNA avec un « soutien vagal » suffisant est associé à une bonne maturation du système nerveux et particulièrement du CPF favorisant la résilience affective et diminuant le risque de psychopathologie. Au contraire, les personnes subissant des expériences de stress précoces disposeraient d'un "soutien vagal" insuffisant augmentant ainsi le risque de psychopathologie. En accord avec ce modèle, les résultats de deux études longitudinales suggèrent que la diminution de la VFC précède le développement de symptômes dépressifs (M. Huang *et al.*, 2018; Jandackova *et al.*, 2016). Une troisième étude menée sur quatre ans montre que la maturation vagale modère le lien entre le stress précoce et le bien-être physique (Patron *et al.*, 2021). Dans cette dernière étude, la maturation vagale a été mesurée au début de chaque année scolaire entre septembre 2015 et décembre 2018 (quatre sessions d'enregistrement au total) à l'aide d'un capteur POLAR placé sur le thorax

des enfants. De plus, des altérations du fonctionnement du SNA ont été observées chez des personnes ayant été exposées à des adversités dans l'enfance, avec des perturbations au repos (dysautonomie) et en réactivité au stress (flexibilité autonome altérée) (Dale *et al.*, 2009; McLaughlin *et al.*, 2014; Schuurmans *et al.*, 2021). Ainsi, au regard de l'ensemble de ces contributions théoriques et empiriques, le dysfonctionnement du SNA est susceptible d'être un système de régulation physiologique impliqué dans l'étiopathogénie des TSS.

Figure 1.4

Trajectoires développementales des expériences de stress précoces (Agorastos, Pervanidou, *et al.*, 2019)

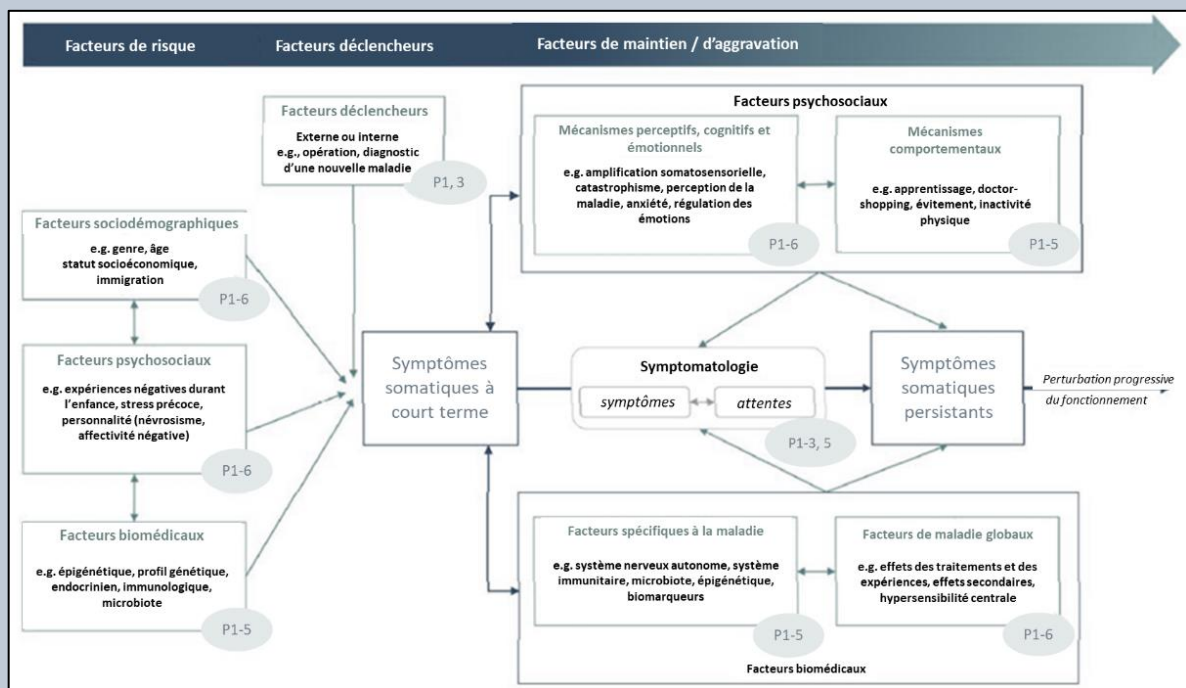


*Note.* Modèle des trajectoires développementales à la suite d'expériences de stress précoces illustrant les facteurs modérateurs et les trajectoires neurobiologiques allostatiques impliqués dans les effets biopsychologiques durables des stress précoces. L'exposition à un stress précoce peut entraîner une perturbation des phases développementales « critiques » au niveau cérébral et neurobiologique suscitant une capacité d'adaptation réduite au stress. Les effets individuels des stress précoces sur l'organisme dépendent du bagage génétique de l'individu (hit 1), de la période durant laquelle l'exposition à lieu, de la durée, de l'intensité et du type de stress (hit 2), et d'autres défis ultérieurs tels que les facteurs de stress supplémentaires, les stratégies d'adaptation, le soutien social, le style de vie et le vieillissement (hit 3). En fonction de leurs interactions, ces facteurs expliquent la variabilité interindividuelle de la résilience et/ou de la vulnérabilité au stress, ainsi que la disparité des conséquences en termes de santé.

Les auteurs semblent ainsi s'accorder sur le fait que le TSS serait la conséquence de causalités circulaires complexes entre des facteurs sociodémographiques, psychosociaux (cognitifs, comportementaux, émotionnels) et biologiques (SNC, SNA, système endocrinien, système immunitaire, facteurs génétiques) qui peuvent prédisposer, déclencher et chroniciser le trouble (voir Figure 1.5 pour exemple). Compte tenu de la multitude de facteurs impliqués et interdépendants, une approche transdisciplinaire et intégrative apparaît nécessaire. Le TSS peut être considéré comme un trouble lié au stress qui constitue un élément capital dans l'étiopathogénie. En particulier, la piste du dérèglement de l'un des systèmes neurobiologiques du stress, le SNA, en lien avec des facteurs psycho-sociaux, nous a semblé intéressante à examiner plus en détail. Le second chapitre vise ainsi à présenter les apports théoriques et empiriques en faveur de l'implication du SNA dans les TSS.

Figure 1.5

Modèle schématique de l'étiologie des TSS (Löwe et al., 2022)



Note. Facteurs de risque, facteurs déclencheurs, et facteurs de maintien et d'aggravation impliqués dans le TSS. Le modèle de Löwe et collaborateurs (2022) s'inscrit dans une approche biopsychosociale.

**Synthèse du chapitre 1 :**

Ce présent chapitre visait à introduire les troubles à symptomatologie somatique. Nous avons tout d'abord montré que la nosologie de ce trouble est complexe. Une grande disparité quant à sa terminologie, à sa caractérisation et à sa classification est mise en évidence au travers des différents champs disciplinaires tant en recherche qu'en pratique clinique. Ces disparités sont inhérentes à des tableaux cliniques très hétérogènes et changeants au cours du temps. La littérature fait état d'un grand nombre de théories proposant un modèle étiopathologique. Néanmoins, malgré la multitude de théories proposées, les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'identifier sa cause. Les auteurs semblent toutefois s'accorder sur le fait qu'il serait la conséquence de causalités circulaires complexes entre des facteurs sociodémographiques, psychosociologiques (cognitifs, comportementaux, émotionnels) et biologiques (systèmes nerveux central, autonome et entérique, système endocrinien, immunitaire et facteurs génétiques) qui peuvent prédisposer, déclencher et chroniciser le trouble. Il est donc classiquement considéré comme un trouble bio-psycho-social. Finalement, compte tenu du chevauchement important entre les troubles à symptomatologie somatique, en ce qui concerne les symptômes signalés et la coexistence non négligeable de plusieurs formes de troubles à symptomatologie somatique chez un même individu, certains chercheurs proposent que ces troubles seraient mieux compris en recherchant des mécanismes communs. De ce fait, une approche davantage « transdiagnostique » permettrait de concentrer la recherche et la pratique clinique non pas sur les symptômes spécifiques de chaque entité mais plutôt sur leurs mécanismes communs ce qui pourrait offrir une lecture supplémentaire d'un trouble unifié et orienter les traitements futurs. Dans ce cadre, des modèles récents défendent l'idée de facteurs communs de vulnérabilité, notamment celui du stress. Dans cette perspective, la piste de perturbations neurovégétatives a reçu récemment une attention toute particulière à la suite de plusieurs travaux suggérant de possibles altérations du système nerveux autonome, système neurobiologique du stress, dans les troubles à symptomatologie somatique et ce, quelle que soit sa forme. Un déséquilibre autonome pourrait occuper une place centrale dans l'étiopathogénie de ces troubles. En effet, sur la base des apports théoriques et empiriques présentés tout au long du prochain chapitre, il peut être attendu qu'une mise à défaut d'un tel système pourrait, au moins pour partie, conduire à des dysrégulations multiniveaux viscérales, neurophysiologiques et cognitivo-émotionnelles, tout en vulnérabilisant l'organisme aux effets délétères du stress.

## CHAPITRE 2

### *Le système nerveux autonome : implication dans les troubles à symptomatologie somatique*

---

Le système nerveux autonome est un système de transmission et d'intégration qui régule l'ensemble des fonctions neurovégétatives. Il est le principal médiateur des relations entre le système nerveux central et les viscères. Il est communément appréhendé comme une ressource physiologique adaptative et dynamique sous-jacente à l'autorégulation globale de l'organisme et le support de l'homéostasie et de l'allostasie. Il est engagé dans la régulation neurophysiologique, cognitivo-émotionnelle et est un acteur clé de l'adaptation au stress. L'étude de ce système offre ainsi une fenêtre périphérique sur les mécanismes centraux de régulation neurovégétative et cognitivo-émotionnelle, et présente donc un intérêt croissant dans divers domaines de recherche. Au regard du rôle prépondérant du système nerveux autonome dans divers mécanismes régulateurs, une mise à défaut de ce système pourrait entraîner des perturbations multiniveaux neurophysiologiques, viscérales et cognitivo-émotionnelles, en favorisant une polysymptomatologie. Ainsi, des dérégulations autonomiques ont été observées dans de nombreux troubles physiques et mentaux. En particulier, l'investigation et la caractérisation de l'état fonctionnel du système nerveux autonome dans les troubles à symptomatologie somatique apparaissent pertinentes dans la mesure où ces troubles sont caractérisés par des atteintes multiniveaux neurophysiologiques, viscérales et cognitivo-émotionnelles, et qu'ils sont considérés comme des troubles liés au stress. Dans cette perspective, ce second chapitre vise à caractériser le système nerveux autonome en termes de système de transmission, d'intégration et de régulation, indispensable à l'homéostasie globale (physiologique et émotionnelle) et à l'adaptation optimale de l'organisme à son environnement. Dans ce cadre, les conditions pathologiques associées à des dérégulations autonomiques sont présentées. Finalement, au regard de ces éléments, nous explicitons en quoi l'exploration de ce système s'avère particulièrement intéressante dans l'étude des troubles à symptomatologie somatique.

#### 1. Le système nerveux autonome

Le SNA ou système neurovégétatif est une composante du système nerveux périphérique dont la fonction principale est de maintenir l'homéostasie et de permettre à l'organisme de réagir rapidement et de manière adaptée aux changements des milieux internes et externes (Bernard, 1865; Cannon, 1929). Le SNA par ses composantes extrinsèque et intrinsèque agit sur la plupart des viscères de manière automatique et involontaire (Spalding, 1969).

##### 1.1. Organisation anatomique et fonctionnelle

###### 1.1.1. Système nerveux autonome extrinsèque

###### . Système nerveux sympathique

Les voies nerveuses sympathiques issues de la moelle épinière thoraco-lombaire, sont constituées de deux neurones en série : un neurone préganglionnaire cholinergique (fibre courte faiblement myélinisée) qui se projette dans les ganglions sympathiques et dont le corps cellulaire est localisé soit dans la colonne intermédiaire-médiale soit dans la colonne intermédiaire-latérale de la moelle épinière, et un neurone postganglionnaire adrénérgique (fibre



longue amyélinique) qui se projette sur les organes effecteurs et dont le corps cellulaire se situe dans les ganglions sympathiques (pour revue, Johnson, 2018; pour revue, Serratrice & Verschueren, 2005). La transmission synaptique entre les neurones pré et postganglionnaires s'effectue grâce aux récepteurs nicotiques tandis que celle entre le neurone postganglionnaire et l'organe effecteur s'effectue grâce aux récepteurs adrénergiques (alpha ou bêta). Dépendamment du type de récepteurs, les neurotransmetteurs pourront déclencher une action excitatrice ou inhibitrice sur l'organe cible. Il existe néanmoins deux exceptions : la voie nerveuse innervant les glandes sudoripares qui est constituée de neurones pré et post ganglionnaires cholinergiques et respectivement de récepteurs nicotiques et muscariniques, et celle innervant les glandes médullosurrénales qui est constituée d'un motoneurone préganglionnaire cholinergique et de récepteurs postsynaptiques nicotiques. Dans l'ensemble, le système sympathique préparant aux réponses de fuite ou de combat est un système de mise en alerte générale de l'organisme. Ce système permet de mobiliser des ressources pour préparer l'organisme à faire face à différentes contraintes et joue donc un rôle clé dans les phénomènes de réactivité (pour revues, Janig, 1989; Johnson, 2018; McCorry, 2007; Serratrice & Verschueren, 2005). Le système sympathique peut moduler plusieurs systèmes physiologiques (*e.g.*, système cardiovasculaire et tractus gastro-intestinal ; voir Figure 2.1). C'est comme ceci que l'organisation fonctionnelle sympathique se divise en trois sous-systèmes : le sympathique noradrénergique (changement de position, rythme cardiaque, thermorégulation, alerte, activité physique), cholinergique (régulation de la sudation) et adrénergique (régulation glycémique, force cardiaque, éveil physiologique). Les efférences sympathiques sont activatrices de réactions cataboliques provoquant globalement la libération de l'énergie stockée dans l'organisme pour activer les fonctions biologiques qui permettront de faire face à la situation, et sont inhibitrices de fonctions « moins indispensables » en cas d'urgence, comme la digestion et la miction (Amarenco *et al.*, 2018). Le système sympathique est ainsi particulièrement sollicité et adapté dans la réponse au stress ce qui se traduit par une augmentation de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de la ventilation (pour chapitre, Murison, 2016). Les afférences véhiculées dans les nerfs sympathiques permettent quant à elles l'élaboration des sensations et plus précisément des sensations nociceptives (pour revue, Schlereth & Birklein, 2008). De manière globale, ces afférences permettent de renseigner le SNC sur l'état interne de l'organisme.

#### . Système nerveux parasympathique

Les voies nerveuses parasympathiques, essentiellement craniosacrées, sont constituées de deux neurones cholinergiques en série : un neurone préganglionnaire (fibre longue myélinisée) qui se projette dans les ganglions parasympathiques et dont le corps cellulaire est localisé dans la région crâniale du tronc cérébral (nerfs crâniens III oculomoteur, VII facial, IX glossopharyngien et X vague) ou dans la région sacrée de la moelle épinière (nerfs sacrés S2 S3 S4), et un neurone postganglionnaire (fibre courte amyélinique) qui se projette dans les organes effecteurs et dont le corps cellulaire se situe dans les ganglions parasympathiques. La transmission synaptique entre les neurones pré et postganglionnaires s'effectue grâce aux récepteurs nicotiques tandis que celle entre le neurone postganglionnaire et l'organe effecteur s'effectue grâce aux récepteurs muscariniques (M1 à M5). Les fibres crâniennes innervent la quasi-totalité des viscères thoraco-abdominaux et les fibres pelviennes innervent le colon, le rectum et l'appareil urogénital (voir Figure 2.1). Les efférences parasympathiques, davantage myélinisées, agissent plus rapidement (< 1 seconde) que les fibres sympathiques (> 5 secondes) et généralement de manière antagoniste (voir Figure 2.1). Néanmoins, l'augmentation de l'activité parasympathique peut être

associée à une diminution, une augmentation ou aucun changement de l'activité sympathique. Le système parasympathique permet lui aussi le maintien de l'homéostasie, dominant généralement dans les états de calme, de repos, et propices à la digestion. Ce système permet de restaurer les réserves énergétiques de l'organisme (en favorisant l'anabolisme) et joue donc un rôle clé dans le phénomène de récupération (pour revues, Janig, 1989; Johnson, 2018; McCorry, 2007; Serratrice & Verschueren, 2005). Celui-ci est également sollicité dans la réponse de stress en permettant notamment à l'organisme de retrouver son équilibre après une perturbation transitoire de l'état physiologique. Concernant les afférences véhiculées par les nerfs parasympathiques, celles-ci permettent de renseigner le SNC sur l'état interne de l'organisme via des stimuli de natures chimiques, physiques et thermiques et d'ajuster les organes effecteurs indispensables au maintien des fonctions vitales (*e.g.*, contrôle cardiaque par les barorécepteurs, contrôle respiratoire par les volorécepteurs).

Environ 75 % de toutes les fibres nerveuses parasympathiques se trouvent dans le nerf vague (nerf crânien X ou pneumogastrique), plus long nerf de notre corps, qui assure donc la majorité de l'innervation parasympathique (pour chapitre, Câmara & Griessenauer, 2015; Woodward, 1987, Nolte & Sundsten, 2009). Ce nerf prend naissance dans le tronc cérébral au niveau du sillon latéral dorsal du bulbe rachidien et innerve la quasi-totalité des organes : larynx, pharynx, œsophage, et tous les viscères thoraciques et abdominaux à l'exception des viscères pelviens (pour chapitre, Câmara & Griessenauer, 2015; pour revue, Hermanowicz, 2007). Le nerf vague est un nerf mixte qui contient 80 % de fibres afférentes et 20 % de fibres efférentes (Agostoni *et al.*, 1957; pour revue, Hermanowicz, 2007, pour chapitre, Nolte & Sundsten, 2009). Les efférences vagues provenant du noyau moteur dorsal se projettent vers le tractus gastro-intestinal et les plexus cardiaque, pulmonaire et cœliaque, et celles provenant du noyau ambigu projettent vers le larynx et le pharynx. Les fibres afférentes vagues provenant de la conque (Concha) de l'oreille et de la dure-mère de la fosse crânienne postérieure s'insèrent au niveau du noyau spinal du nerf trijumeau et celles venant des autres organes internes s'insèrent au niveau du noyau du tractus solitaire [NTS] (Altschuler *et al.*, 1989; pour chapitre, Câmara & Griessenauer, 2015; Evans & Murray, 1954; pour revues, Hermanowicz, 2007; Simon & Mertens, 2009). Le NTS est un noyau sensitif important qui projette les signaux ascendants vers les structures cérébrales sous-corticales et corticales, et crée des boucles réflexes médullaires (*e.g.*, baroréflexe, voir chapitre 1, partie 1.2.1). Le nerf vague est ainsi un élément essentiel de l'interface cerveau-viscères (pour revues, Bonaz, 2010; Bonaz *et al.*, 2018; pour chapitre, Forsythe *et al.*, 2014). Ce nerf transmet les sensations cutanées des oreilles, permet d'avaler, régite les voies respiratoires et les cordes vocales ; il est le régulateur de la fonction cardio-vasculaire, pulmonaire, gastro-intestinale, et des sécrétions hépatiques et pancréatiques ; il peut également moduler l'activité digestive via ses interactions fines avec le SNA intrinsèque. Enfin, le nerf vague est un acteur majeur de la régulation immunitaire dans la mesure où ce dernier, par ses fibres afférentes et efférentes, possède des propriétés anti-inflammatoires (Agostoni *et al.*, 1957; pour revue, Bonaz, 2010, 2015, 2016; pour chapitre, Câmara & Griessenauer, 2015; pour revue, Hermanowicz, 2007).

Figure 2.1

Effets des systèmes sympathique et parasympathique sur les organes (Johnson, 2018)

Organes effecteurs	Sympathique	Parasympathique
	Actions	Actions
<b>Œil</b>		
Iris radial	Dilatation	
Iris ciliaire	Mydriase	Myosis
<b>Cœur</b>		
Rythme cardiaque	Augmentation	Diminution
Force de contraction	Augmentation	Diminution
Artère coronaire	Constriction / Dilatation	
<b>Vaisseaux sanguins</b>		
Artères	Constriction	
Muscles	Vasodilatation	
Veines	Vasoconstriction	
<b>Poumons</b>		
Arche bronchique	Bronchodilatation	Bronchoconstriction
<b>Reins</b>		
Reins	Sécrétion de rénine	
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Vessie	Inhibition miction Relaxation du détrusor Contraction du sphincter	Stimulation miction Contraction du détrusor
Utérus	Contraction	Variable
Canal déférent	Contraction	
<b>Système gastro-intestinal</b>		
Intestins	Inhibition motilité et sécrétions intestinales	Stimulation motilité et sécrétions intestinales
Rate	Contraction capsule splénique	
Foie	Augmentation glyco-génolyse	
Vésicule biliaire	Relaxation	Contraction Stimulation de la motricité
Estomac	Inhibition motricité	Stimulation de la sécrétion acide Relaxation pylore
<b>Glandes et cellules</b>		
Cellules adipeuses	Lipolyse	
Follicules pileux/ muscles lisses	Contraction	
Pancréas	Inhibition sécrétion insuline Stimulation libération glucagon	Stimulation sécrétion insuline Inhibition sécrétion glucagon Stimulation sécrétion exocrine
Sécrétion nasale	Epaississement	
Glandes salivaires	Sécrétion amylase Epaississement des sécrétions	
Glandes sudoripares	Augmentation sécrétions sueur	
Glandes surrénales	Libération adrénaline	



### 1.1.2. Système nerveux autonome intrinsèque – système nerveux entérique

Le système nerveux entérique [SNE] est une partie semi-indépendante du SNA localisé dans la paroi du tractus gastro-intestinal dont la principale fonction est de contrôler le fonctionnement de l'appareil digestif (pour revue, Furness, 2012; Langley, 1921; Nolf, 1929). Celui-ci coordonne la motricité intestinale et les sécrétions enzymatiques responsables de la digestion des aliments ainsi que le débit sanguin intestinal favorisant l'absorption des nutriments (pour revue, Furness, 2012; Schemann & Neunlist, 2004). Le SNE est constitué de neurones (neurones sensitifs, interneurons et neurones moteurs) et de cellules gliales organisés en deux plexus : le plexus myentérique (ou plexus d'Auerbach) contrôlant la motilité intestinale digestive et le plexus sous-muqueux (ou plexus de Meissner) principalement impliqué dans la régulation de l'activité sécrétoire (Schemann & Neunlist, 2004). Bien que le SNE soit sous la modulation du SNA extrinsèque, en particulier du nerf vague, ce système fonctionne de manière indépendante. En effet, celui-ci possède des interneurons qui, avec les neurones sensitifs et moteurs, lui permettent de réguler certaines fonctions digestives, indépendamment de tout autre système nerveux (pour revue, Benarroch, 2007). C'est pourquoi, le SNE est couramment désigné comme « le deuxième cerveau » (pour revue, Gershon, 1999). De plus, le SNA intrinsèque participe activement aux fonctions neuroendocriniennes-immunitaires puisque celui-ci est également en relation étroite avec les systèmes entéro-endocrinien et immunitaire gastro-intestinal, ainsi que le microbiote. Pour l'ensemble de ces raisons, ce système suscite un intérêt quant à sa possible implication dans plusieurs troubles physiques et/ou mentaux (pour revues, Aziz & Thompson, 1998; Bonaz & Bernstein, 2013; Bonaz & Pellissier, 2013).

## 1.2. Méthodes non invasives pour mesurer l'activité du système nerveux autonome

L'état fonctionnel du SNA peut-être exploré au travers de différents marqueurs. Nous détaillerons ci-dessous, de manière non exhaustive, quelques-uns de ces marqueurs identifiés au travers de la littérature comme permettant de mettre en lumière les activités sympathiques et parasympathiques de manière non invasive.

### 1.2.1. Électrocardiographie [ECG] - mesure de la variabilité de fréquence cardiaque [VFC]

Une des méthodes classiquement utilisées pour apprécier l'activité du SNA chez un individu fait appel à la mesure de la VFC réalisée à partir d'un ECG (Task Force, 1996). Une grande partie des travaux présentés dans le manuscrit utilisent cet indice de VFC pour étudier l'activité du SNA tant au repos que de manière dynamique. C'est pourquoi, une description plus détaillée de la VFC est réalisée plus tard dans ce chapitre ([voir chapitre 2, partie 2.1.2](#)).

La mesure de ce phénomène physiologique cardiaque est une méthode non invasive et reproductible, et considérée comme un indicateur fiable de la balance sympatho-vagale au niveau cardiaque (Chiu *et al.*, 2003; Sztajzel, 2004; Thomas *et al.*, 2019). Différentes approches de traitement du signal peuvent être utilisées pour quantifier la VFC telles que l'analyse fréquentielle (Akselrod *et al.*, 1981), temporelle ou non linéaire du signal électrocardiographique (Brennan *et al.*, 2002; Peng *et al.*, 1995). Nous avons choisi de présenter les paramètres temporels et fréquentiels qui sont les indices les plus communément utilisés pour mesurer la VFC à court terme (pour revues, Billman, 2011; Pham *et al.*, 2021; Shaffer & Ginsberg, 2017).

Comme la VFC est influencée par plusieurs mécanismes régulateurs qui vont s'exprimer à des fréquences distinctes ([voir chapitre 2, partie 2.1.1](#)), l'analyse spectrale (fréquentielle) apparaît particulièrement adaptée dans

la mesure où elle reflète la distribution de la puissance dans différentes bandes de fréquences. Classiquement, le spectre de puissance de la VFC peut être divisé en quatre bandes :

- Les hautes fréquences [HF] entre 0.15 et 0.40 Hertz [Hz] reflètent l'influence du nerf vague sur l'activité cardiaque (voir chapitre 2, partie 2.1.1), et sont par conséquent un bon indicateur de l'activité parasympathique (Task Force, 1996). Cette bande est majoritairement produite par l'activité vagale efférente sous l'influence de l'arythmie sinusale respiratoire [ASR] (Billman, 2013a; Pagani *et al.*, 1986; Pomeranz *et al.*, 1985), mais seulement dans le cas où la fréquence respiratoire est comprise entre 9 et 24 cycles par minute [CPM] (Task Force, 1996 ; voir chapitre 2, partie 2.1.1).
- Les basses fréquences [LF] entre 0.04 et 0.15 Hz, sont modulées à la fois par le système sympathique et le système parasympathique, ce qui en fait un indicateur moins spécifique et donc plus difficilement interprétable (Houle & Billman, 1999). Cette composante serait liée à la régulation du baroréflexe, et serait donc, au repos, davantage sous la dépendance du système parasympathique vagal (Goldstein *et al.*, 2011; pour revue, Reyes del Paso *et al.*, 2013; Vaschillo *et al.*, 2002, 2006). Tout comme la bande HF, elle peut être plus ou moins sous la dépendance des efférences vagues selon le rythme respiratoire (voir chapitre 2, partie 2.1.1).
- Les très basses fréquences [VLF] entre 0.003 et 0.04 Hz traduisent les mécanismes de régulation à long terme comme la régulation hormonale, la thermorégulation et la vasomotricité (del Valle-Mondragón *et al.*, 2022; Fleisher *et al.*, 1996).
- Les ultra basses fréquences [ULF] entre 0.001 et 0.003 Hz, seraient également liées à ces mécanismes de régulation à long terme mais un manque de consensus existe actuellement quant à l'interprétation de cette bande de fréquence.

D'autres indicateurs issus de l'analyse spectrale peuvent être également extraits :

- Le rapport LF/HF correspondant au ratio des ondes LF sur les ondes HF est généralement utilisé pour quantifier l'équilibre entre les systèmes sympathique et parasympathique (Task Force, 1996), mais celui-ci est de plus en plus controversé en raison des problèmes concernant la bande LF (Billman, 2013b). Son interprétation doit donc être systématiquement conditionnée au contexte de la mesure.
- La puissance totale (en millisecondes au carré [ $\text{ms}^2$ ]) correspondant à la somme des quatre bandes spectrales, LF, HF, VLF et ULF est utilisée pour juger de la flexibilité générale du SNA (Task Force, 1996).

Les analyses temporelles permettent également d'extraire de multiples indicateurs mais compte tenu de la redondance de certains paramètres, nous ne présenterons ici que les deux plus robustes et classiques :

- Le RMSSD (moyenne quadratique des intervalles RR successifs en millisecondes [ms]) permet, tout comme la bande de HF, d'apprécier l'influence de la branche parasympathique sur le rythme cardiaque mais a pour avantage de s'affranchir de l'influence de l'ASR (Penttila *et al.*, 2001).
- Le SDNN (écart-type des intervalles RR en ms) est quant à lui un marqueur de la flexibilité générale du SNA qui englobe à la fois les composantes sympathique et parasympathique.

### 1.2.2. Électrodermographie - mesure de l'activité électrodermale [AED]

L'AED correspond aux variations électriques de la peau associées aux sécrétions sudorales des glandes sudoripares eccrines principalement dans les surfaces palmaire et plantaire, innervées uniquement par le système

sympathique (Lidberg & Wallin, 1981; McCleary, 1950; pour revue, Sequeira *et al.*, 2021). C'est donc un indice associé à la mobilisation sympathique cholinergique fréquemment utilisée comme mesure indirecte de l'attention, de l'effort cognitif, ou de l'éveil émotionnel (pour livre, Boucsein, 2012; pour revue, Sequeira *et al.*, 2009). L'AED a démontré sa sensibilité pour de nombreuses psychopathologies avec troubles de la régulation émotionnelle (pour revues, Markiewicz *et al.*, 2022; Vahey & Becerra, 2015). De plus, selon certains auteurs, les caractéristiques de l'AED au repos permettaient de prédire la réactivité émotionnelle chez le sujet sain (Hot *et al.*, 2005; Hot & Sequeira, 2015) et le sujet malade (Nandrino *et al.*, 2012). L'AED comprend deux composantes :

- L'activité tonique (niveau électrodermal [NED] ou tonus sympathique) reflète l'activation sympathique au long terme. Le NED correspond à des variations lentes et continues généralement comprises entre 2 et 20 microsiemens [ $\mu\text{S}$ ].
- L'activité phasique (réponses électrodermales [RED]) reflète la mobilisation sympathique aiguë suscitée par un stimulus. Celle-ci se distingue par des variations rapides sous forme de pics de courte durée (quelques secondes) et par une amplitude faible comprise habituellement entre 0.01 et 3  $\mu\text{S}$ . Les RED sont classiquement utilisées comme des indices de la réactivité émotionnelle (Lang *et al.*, 1993; Sato *et al.*, 2020).

### 1.2.3. Photopléthysmographie [PPG] – mesure de l'activité photopléthysmographique

La PPG est une technique de mesure optique qui permet d'observer les variations cycliques de volume sanguin dans un tissu de manière non-invasive (pour revues, Allen, 2007; Shelley, 2007). La PPG est une technique qui s'appuie sur l'utilisation des variations de l'information lumineuse transmise ou rétrodiffusée à travers la peau à l'aide d'une diode électroluminescente de couleur et d'un capteur photoélectrique. L'absorption de la lumière est variable selon le taux d'oxygénation du sang, c'est-à-dire qu'il existe une différence d'absorption entre l'hémoglobine sous forme oxygénée et désoxygénée. C'est sur ce principe que s'appuie le calcul de l'oxygénation sanguine (SpO<sub>2</sub>) (Zijlstra & Buursma, 1997). Lorsque l'on visualise l'onde de pression artérielle enregistrée avec un dispositif de PPG classique positionné sur le doigt d'un individu, deux phases sont majoritairement présentes :

- La phase systolique : activité de flux enregistrée durant la phase systolique du rythme cardiaque. Cette phase correspond à l'éjection du sang dans les artères, représentée par une montée maximale du flux sanguin.
- La phase diastolique : activité de flux enregistrée durant la phase diastolique du cycle cardiaque. L'enregistrement montre une seconde impulsion correspondant à l'onde de flux réfléchie par le système cardiovasculaire dans les autres parties du corps.

De plus, les évolutions d'amplitude de l'onde PPG fournissent des informations très intéressantes sur l'activité sympathique adrénergique (Nitzan *et al.*, 1998; Zou *et al.*, 2004). La mobilisation du système sympathique entraîne une vasoconstriction cutanée qui se traduit par une réduction de l'amplitude de la composante pulsatile et par une modification du niveau moyen de l'amplitude du signal PPG (Nitzan *et al.*, 1998). À l'inverse, une vasodilatation se traduit par une augmentation de cette amplitude (Babchenko *et al.*, 2001). C'est pourquoi la PPG est souvent utilisée comme un marqueur du stress (Kageyama *et al.*, 2007; Kalra & Sharma, 2020).

#### 1.2.4. Électrogastrographie [EGG] – mesure de l'activité gastrique

Une des méthodes pouvant être utilisées pour apprécier l'activité du SNA chez un individu fait appel à la mesure de l'activité gastrique avec un EGG (Wolpert *et al.*, 2020; Yin & Chen, 2013). Même si cet indicateur est sujet à de nombreux débats dans la littérature scientifique, il permet de mesurer les ondes lentes gastriques (Yin & Chen, 2013). Cette méthode est non invasive et reflèterait une partie du fonctionnement du SNA intrinsèque (SNE) et de sa modulation par le SNA extrinsèque (sympathique et parasympathique) (voir chapitre 2, partie 1.1.1). En accord avec cela, certains travaux ont mis en évidence des dysrythmies gastriques (altération de la fréquence des ondes lentes gastriques) liées à un déséquilibre sympatho-vagal (activité sympathique accrue et tonus vagal réduit) (Qian *et al.*, 2002) qui ont été corrigées par la stimulation vagale, mettant ainsi en évidence le contrôle de la normogastrie par le nerf vague (J. Liu *et al.*, 2012). Une approche généralement utilisée pour mesurer le rythme des ondes lentes gastriques est l'analyse spectrale permettant, par exemple, d'extraire la fréquence et la puissance dominante (Wolpert *et al.*, 2020; Yin & Chen, 2013). La fréquence moyenne des ondes lentes normo-gastriques se situe entre 0.03 et 0.06 Hz (2 à 4 CPM), tandis qu'une fréquence entre 0.008 et 0.06 Hz (0.5 à 2 CPM) fait référence à de la bradygastrie et une fréquence entre 0.06 et 0.15 Hz (4 à 9 CPM) à de la tachygastrie. Finalement, des auteurs observent une inhibition gastrique mesurée par l'EGG suite à une tâche de stress aigu (S. Homma, 2012, 2014) en lien avec une activation sympathique et une inhibition parasympathique.

L'organisation anatomique et fonctionnelle du SNA lui permet d'agir sur la plupart des viscères de manière automatique et involontaire. Son action est possible via sa division extrinsèque, sympathique et parasympathique, et sa division intrinsèque, entérique. Ce double système régule ainsi l'ensemble des fonctions neurovégétatives. Finalement, grâce à ses voies nerveuses afférentes et efférentes, ille SNA entretient également un lien bidirectionnel étroit avec le système nerveux central [SNC]. Les paramètres de la VFC, de l'AED et de la PPG donnent une indication sur son fonctionnement extrinsèque tandis que l'EGG donne une indication sur son fonctionnement intrinsèque.

## **2. Rôles fonctionnels du système nerveux autonome : médiateur du lien entre le système nerveux central et les viscères**

Le SNA est un système de transmission et d'intégration très étroitement lié au SNC. Ce système nerveux est le support de la régulation neurophysiologique nécessaire à la survie de l'organisme mais également un acteur privilégié dans la régulation cognitivo-émotionnelle et l'adaptation au stress. Ceci est rendu possible grâce à la balance sympatho-vagale (*i.e.*, interaction équilibrée entre les systèmes sympathique et parasympathique) reposant sur des boucles de rétroaction centrale-périphériques qui permettent de véhiculer de l'information entre le SNC, centre de contrôle et de traitement informationnel, et les organes effecteurs. De plus, ce mode de transmission nerveux permet une adaptation beaucoup plus rapide que par le biais des flux hormonaux, permettant une régulation quasi instantanée de l'état interne (Elliott & Lawrenson, 2009).

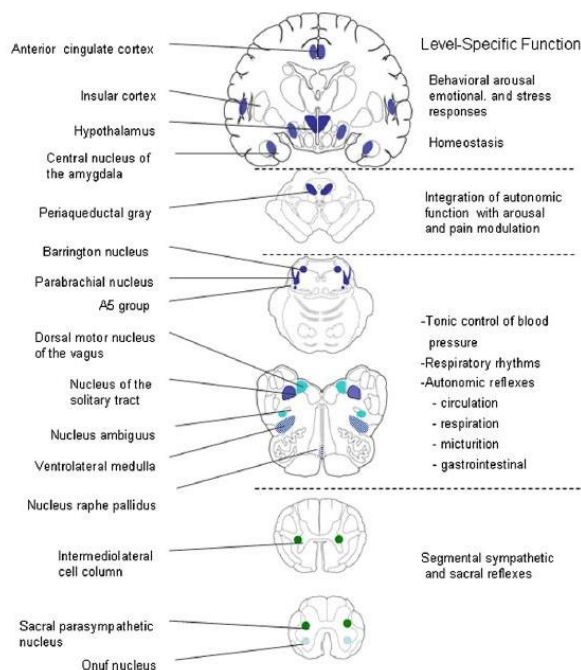
## 2.1. Le système nerveux autonome : support de la régulation neurophysiologique

### 2.1.1. Le réseau autonome central

Le premier modèle théorique proposant une intégration SNC - SNA comme support de la régulation neurophysiologique est le modèle de Benarroch (1993). Ce modèle suggère que certaines régions centrales corticales et sous-corticales (*i.e.*, CPF médian en particulier le CPF ventrolatéral et le cortex cingulaire antérieur [CCA], cortex insulaire, amygdale, hypothalamus, substance grise périaqueducale, complexe parabrachial et bulbe rachidien) exercent un dialogue privilégié avec le SNA constituant le réseau autonome central [RAC] (Benarroch, 1993, 2012) (voir Figure 2.2). Le RAC reçoit majoritairement des entrées viscérales au niveau du NTS (Jean, 1991). Ces afférences proviennent de différents récepteurs viscéraux et sont véhiculées par le SNA, principalement sa branche parasympathique (pour revues, Berthoud & Neuhuber, 2000; Coote & Spyer, 2018; pour chapitres, Jordan & Spyer, 1986; Loewy, 1981; Tjen-A-Looi *et al.*, 1997). Le NTS relaie ensuite ces signaux viscéraux vers le noyau moteur dorsal du nerf vague et le noyau ambigu ventral (centres effecteurs parasympathiques) (Hopkins & Armour, 1998; X.-F. Huang *et al.*, 1993), et dans la partie rostrale du bulbe ventrolatéral, les noyaux du raphé et le locus coeruleus (centres effecteurs sympathiques) (Lopes *et al.*, 2016; Morrison, 1999). Ceci constitue les boucles réflexes impliquées dans les ajustements automatiques des organes terminaux (Dampney & Horiuchi, 2003; pour revue, Travagli *et al.*, 2006). Le NTS peut également transmettre ces signaux afférents vers des centres supérieurs tels que l'hypothalamus et l'amygdale ou via le noyau parabrachial (pour revues, Benarroch, 2012; Saper, 2002), pouvant projeter en retour des signaux sur les centres effecteurs sympatho-vagaux. Les entrées afférentes finales seront intégrées dans le cortex insulaire et le CCA (voir Figure 2.2) qui projeteront en retour des signaux sur les centres effecteurs sympatho-vagaux. La sortie primaire du RAC est relayée par les neurones sympathiques et parasympathiques pré-ganglionnaires renvoyant les efférences motrices. Le NTS est ainsi le premier relais des afférences viscérales et permet d'une part, d'amorcer des boucles réflexes médullaires, et d'autre part, de fournir des entrées viscéro-sensorielles à toutes les autres régions du RAC pour initier des réponses autonomiques, endocriniennes et comportementales (pour revues, Coote & Spyer, 2018; Spyer & Gourine, 2009). Concernant les afférences sympathiques, celles-ci peuvent se projeter dans les centres supérieurs par les voies spinosolitaires, spinomésencéphaliques et spinothalamiques, ou participer à des boucles réflexes spinales (pour revue, Jänig & Häbler, 2003). De plus, les composants du RAC sont interconnectés, ce qui permet une communication bidirectionnelle entre les différents niveaux du réseau (pour revues, Silvani *et al.*, 2016; Smith *et al.*, 2017). Les zones supérieures peuvent ainsi moduler les zones inférieures (Ricardo & Tongju Koh, 1978). Dans ce cadre, une bonne illustration de ce modèle est la régulation centrale cardiaque.

**Figure 2.2**

Zones centrales du RAC (Benarroch, 2012)



*Note.* Le Réseau Autonome Central ou RAC comprend des régions centrales corticales et sous-corticales : CPF médian (CPF ventrolatéral et CCA), cortex insulaire, amygdale, hypothalamus, substance grise périaqueducule, complexe parabrachial, bulbe rachidien.

### 2.1.2. La régulation centrale cardiaque

Nous avons décidé de développer la régulation cardiaque afin d'offrir aux lecteurs un préambule sur les mécanismes physiologiques sous-tendant la méthode de biofeedback centré sur la VFC [VFC-BFB], dont nous parlerons plus spécifiquement dans le dernier chapitre de cette partie théorique. En effet, cette partie présente les mécanismes généraux sur lesquels repose cette méthode qui a été utilisée dans plusieurs de nos protocoles expérimentaux.

Le SNA régule différents systèmes physiologiques dont le système cardiovasculaire (pour revue, Bestel *et al.*, 2000). L'activité cardiaque à court terme est en effet régulée par les efférences vagales, cardiomodératrices, et les efférences sympathiques, cardioaccéléatrices (Moore & Cannon, 1930; pour revue, Randall, 1994). Ces actions sont permises par les innervations extrinsèques du cœur assurées par le SNA. Les nerfs sympathique et vague agissent sur le système cardionecteur en particulier sur le nœud sinusal, principal *pacemaker* cardiaque (Levy, 1971; pour chapitre, Levy & Martin, 1984; Woollard, 1926). Le nerf vague exerce une activité inhibitrice sur le nœud sinusal ce qui réduit sa fréquence de dépolarisation intrinsèque et par conséquent ralentit le rythme cardiaque tandis que le système sympathique le stimule ce qui augmente le rythme cardiaque (pour revues, Gordan *et al.*, 2015; Horackova & Armour, 1995; Koizumi *et al.*, 1985; pour chapitre, Levy & Martin, 1984). Au repos, l'action parasympathique est dominante et se manifeste par le frein cardio-vagal (Levy & Zieske, 1969; Michaels *et al.*, 1987; Uijtdehaage & Thayer, 2000). En effet, le nœud sinusal est sous le contrôle tonique inhibiteur du nerf



vague ce qui ralentit le rythme cardiaque intrinsèque d'environ 30 à 40 battements par minute [BPM]. C'est pourquoi, la fréquence cardiaque moyenne au repos d'un adulte est d'environ 60 à 80 BPM. En l'absence d'influences neurales extrinsèques, la fréquence de dépolarisation du nœud sinusal serait d'environ 100 à 110 BPM (Jose & Collisson, 1970; pour revue, Opthof, 2000; Willman *et al.*, 1963). Cette dominance vagale maintient l'organisme en régime d'économie d'énergie. Néanmoins, ce rythme sinusal peut varier grâce à la balance sympatho-vagale qui permet au cœur d'adapter son activité en fonction des demandes environnementales continues (Akselrod *et al.*, 1981). Lorsqu'une augmentation du rythme cardiaque est nécessaire, une levée de l'inhibition vagale (retrait vagal) permet au nœud sinusal de se rapprocher de son rythme intrinsèque. Le retour à la fréquence de repos ou de base sera ensuite de nouveau permis par le rebond vagal (le nerf vague inhibe de nouveau le nœud sinusal). La branche vagale qui innerve le nœud sinusal étant myélinisée, ses effets sur le cœur sont rapides (< 1 seconde) ce qui permet une accélération/décélération rapide du rythme cardiaque sans mobilisation sympathique (Eckberg, 1976). Toutefois, lorsque les demandes environnementales sont excessives, outre le retrait vagal, le système sympathique s'active ce qui provoque une augmentation du rythme cardiaque au-delà de 100 BPM. L'action sympathique étant lente (> 5 secondes), si la régulation par le nerf vague est suffisante, le sympathique ne sera que peu mobilisé (pour revue, Jose, 1966; Koizumi *et al.*, 1985). C'est pourquoi, la régulation cardiaque au repos est majoritairement contrôlée par le nerf vague (pour revue, Levy, 1990; pour chapitre, Levy & Martin, 1984).

Sur le plan fonctionnel, compte tenu de l'évolution permanente des besoins exogènes et endogènes, une alternance d'accélération et de décélération est indispensable à l'adaptabilité. Pour cette raison, le rythme cardiaque fluctue perpétuellement autour de sa fréquence moyenne de repos. L'intervalle de temps entre chaque battement cardiaque (*i.e.*, VFC) change continuellement en fonction de l'équilibre entre les influx sympathiques et parasympathiques sur le nœud sinusal, mais aussi entre l'intensité du frein et du retrait vagal exercé à chaque inspiration et expiration (pour revues, Draghici & Taylor, 2016; Shaffer *et al.*, 2014). La balance sympatho-vagale est considérée comme le principal déterminant de la VFC (pour revues, Draghici & Taylor, 2016; Sztajzel, 2004). Au repos, compte tenu de l'action rapide du nerf vague, la VFC est majoritairement dépendante du tonus vagal ce qui permet à l'organisme de suivre les micro-changements continus et de s'y adapter rapidement. Un tonus vagal élevé est donc associé à une VFC plus importante relative à de meilleures capacités de régulation neurophysiologiques. Au contraire, une activité vagale déficiente est associée à une morbidité accrue à long terme (pour revue, Thayer & Lane, 2007).

D'après Benarroch (1993, 2012), la balance sympatho-vagale est assurée par le RAC (Benarroch, 1993, 2012; pour revue, Saper, 2002). La régulation cardiaque repose ainsi principalement sur l'interaction de deux phénomènes : le baroréflexe et l'ASR que nous explicitons ci-après.

#### . Le baroréflexe

Le baroréflexe est un système de contrôle en boucle fermée jouant un rôle clé dans la régulation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque à court terme (Eckberg et Sleight, 1992; Hering, 1924; Vaschillo *et al.*, 2012). Les barorécepteurs situés essentiellement dans la crosse de l'aorte et le sinus carotidien détectent les variations de pression artérielle et transmettent des messages nerveux au RAC via les fibres sensorielles glossopharyngiennes et vagales (pour revues, Andresen *et al.*, 2006; Eckberg et Sleight, 1992; Jordan & Spyer, 1986). En modulant les signaux afférents qu'ils envoient, les barorécepteurs permettent de maintenir la pression artérielle autour d'une valeur moyenne via l'ajustement de la balance sympatho-vagale (pour revue, Souza Neto

*et al.*, 2003). Une bonne sensibilité du baroréflexe permet ainsi une bonne régulation du système cardiovasculaire à court terme (Elghozi *et al.*, 2001). Lorsque la tension artérielle augmente, le signal afférent émis par les barorécepteurs s'intensifie ce qui excite le NTS (pour revue, Andresen *et al.*, 2006) qui, consécutivement, inhibe les centres efférents sympathiques et stimule les centres parasympathiques (Fritsch *et al.*, 1991; Scher *et al.*, 1991). Les efférences sympathiques sont dès lors diminuées tandis que celles du nerf vague sont augmentées provoquant la diminution du rythme cardiaque (avec vasodilatation) associée à une baisse de la pression artérielle avec un délai de cinq secondes (deBoer *et al.*, 1987; Madwed *et al.*, 1989). Les barorécepteurs vont dès lors détecter cette diminution et déclencher le pattern inverse visant à augmenter le rythme cardiaque. La réponse cardiaque du baroréflexe est très rapide (< 1 seconde), en revanche, il existe toujours un retard de cinq secondes entre les variations du rythme cardiaque et celles de la pression artérielle (pour revue, Sevoz-Couche & Laborde, 2022; Vaschillo *et al.*, 2002, 2006). Ainsi, un cycle de régulation de la pression artérielle durant en moyenne dix secondes, les oscillations cardiaques résultant du baroréflexe se situent généralement dans la bande des LF autour de 0.1 Hz (Vaschillo *et al.*, 2002, 2006). Toutefois, le retard pouvant différer légèrement d'un individu à l'autre (généralement entre 4 et 6.5 secondes) selon des facteurs comme la taille ou l'âge (Monahan, 2007; Vaschillo *et al.*, 2006), cette fréquence intrinsèque peut varier entre 0.075 et 0.12 Hz (Vaschillo *et al.*, 2006).

#### . L'arythmie sinusale respiratoire

En outre, par des influences directes et indirectes, la respiration participe également à la régulation cardiaque (pour revues, Bernardi *et al.*, 2001; Eckberg, 2003; Hales, 1733; Ludwig, 1847). Le schéma respiratoire inspiratoire/expiratoire induit certaines oscillations cardiaques. Cette influence spécifique de la respiration sur la VFC est appelée ASR (pour revue, Eckberg, 2003; Yasuma & Hayano, 2004). Le premier mécanisme par lequel la respiration influence l'activité cardiaque à court terme est direct. Celui-ci relève des volorécepteurs cardiopulmonaires localisés dans l'oreillette droite et l'artère pulmonaire qui détectent des faibles variations de pression sanguine et envoient des afférences vagales vers le NTS (Taha *et al.*, 1995). Le NTS appartient à l'un des centres respiratoires bulbaires : le groupe respiratoire dorsal. Pendant l'inspiration, l'augmentation des signaux afférents provenant des volorécepteurs stimulent le centre respiratoire dorsal qui va successivement inhiber le noyau ambigu ventral entraînant une diminution des efférences vagales décélérant le rythme cardiaque. Il en résulte une levée du frein vagal et une accélération du rythme cardiaque. Parallèlement, le centre respiratoire dorsal stimule les centres effecteurs sympathiques suscitant une accélération cardiaque (pour revue, Sevoz-Couche & Laborde, 2022). Pendant l'expiration, le schéma inverse se produit. Globalement, à l'inspiration, l'augmentation des signaux afférents provenant des volorécepteurs provoque une diminution des efférences vagales entraînant l'accélération cardiaque alors que pendant l'expiration, la diminution des signaux afférents diminue la fréquence cardiaque. Ce phénomène cyclique est à l'origine de la VFC (Brown *et al.*, 1993; pour revues, Eckberg, 2003; Feldman & Ellenberger, 1988; Larsen *et al.*, 2010). La respiration influence également de manière indirecte l'activité cardiaque par son influence sur le baroréflexe. Lors de l'inspiration, la négativation de la pression intrathoracique et l'augmentation simultanée de la pression dans la cavité abdominale provoque une augmentation du retour veineux, ce qui déclenche la diminution de la pression artérielle aortique (Dornhorst *et al.*, 1952; pour revue, Verhoeff & Mitchell, 2017). Le baroréflexe va immédiatement compenser ce changement de pression artérielle en augmentant le rythme cardiaque (Laude *et al.*, 1993, 1995). L'expiration produit à l'inverse une augmentation de la pression thoracique et une diminution de la pression abdominale entraînant une augmentation



de la pression artérielle aortique suivie d'une réduction du rythme cardiaque. L'ASR résulte ainsi principalement de l'implication combinée de ces deux mécanismes (Grossman & Taylor, 2007; pour revue, Larsen *et al.*, 2010) avec une augmentation du rythme cardiaque à l'inspiration et une diminution du rythme cardiaque à l'expiration. Ces mécanismes étant plus ou moins rapides, il n'existe pas de cohérence temporelle entre les cycles respiratoires et les cycles d'accélération et de décélération cardiaque en respiration spontanée. L'accélération cardiaque a tendance à commencer vers le milieu d'une inspiration et la décélération vers le milieu d'une expiration (Gilad *et al.*, 2005; Vaschillo *et al.*, 2002, 2006). De plus, puisque l'influence vagale est majeure dans ces deux mécanismes (influence directe et indirecte), l'ASR est principalement dépendante du nerf vague et est donc considérée comme reflétant le tonus vagal (Pagani *et al.*, 1986; Pomeranz *et al.*, 1985).

Le rythme respiratoire moyen spontané se situant entre 9 et 24 cycles respiratoires par minute pour un Homme sain au repos (Altman *et al.*, 1958; Taylor, 1941), l'ASR se situe généralement dans la bande des HF entre 0.15 et 0.4 Hz (Bernston *et al.*, 1997; Grossman & Taylor, 2007). C'est pourquoi, la bande HF est classiquement utilisée comme un marqueur de la VFC à médiation vagale [vmVFC] (Sloan *et al.*, 2017; Steinfurth *et al.*, 2018).

Il est à noter que l'amplitude de l'ASR est naturellement faible car les oscillations cardiaques liées à l'influence directe (centres respiratoires) et indirecte (baroréflexe) de la respiration ne sont pas synchrones. Cette amplitude dépend de la fréquence respiratoire et de la profondeur de la ventilation (Grossman & Taylor, 2007; Hirsch & Bishop, 1981). En effet, l'amplitude de l'ASR peut être maximisée en changeant volontairement le rythme respiratoire (spontanément entre 0.15 et 0.40 Hz soit entre 9 et 24 CPM) de manière à se rapprocher du rythme du baroréflexe (autour de 0.1 Hz soit 6 CPM). Ainsi, en diminuant le rythme respiratoire autour de 6 CPM, l'amplitude de l'ASR est maximisée du fait d'une synchronisation entre les oscillations cardiaques liées aux influences directe et indirecte de la respiration. Toutes les oscillations cardiaques liées au baroréflexe et à l'ASR (influences directe et indirecte) sont dès lors synchronisées, maximisant ainsi la VFC. De plus, puisque ces deux phénomènes sont principalement à médiation vagale, la bande LF peut, dans ces conditions particulières où le rythme respiratoire est inférieur à 9 CPM, refléter principalement la vmVFC. Une étude pharmacologique montre d'ailleurs que la bande LF est influencée par l'activité vagale efférente sous l'influence de l'ASR pour des rythmes respiratoires inférieurs à 9 CPM (Kromenacker *et al.*, 2018). C'est comme ceci que différentes méthodes de stimulation vagale par la respiration ont vu le jour, en particulier le VFC-BFB, dans le but de maximiser la VFC via l'ASR. Nous développerons ces techniques plus en détail dans le dernier chapitre de la partie théorique (voir chapitre 4).

La VFC reflète ainsi les influences régulatrices cardiaques du SNA, en même temps que son interaction dynamique avec les activités cardiovasculaires et respiratoires (pour revues, Shaffer *et al.*, 2014; Shaffer & Ginsberg, 2017; Ziemssen & Siepmann, 2019). La VFC est un processus dynamique et intégratif, dont une partie est considérée comme le reflet des afférences sympatho-vagales mais aussi indirectement des afférences vagales, par l'intermédiaire du baroréflexe et de la respiration (pour revues, Billman, 2011; Hayano & Yuda, 2019). La VFC résulte de la superposition de plusieurs phénomènes oscillatoires identifiés dans des bandes de fréquences différentes correspondant à différents mécanismes neurophysiologiques. Ainsi, en respiration spontanée, les HF correspondent principalement à l'ASR à médiation vagale ; tandis que les LF sont associées davantage au baroréflexe à médiation sympatho-vagale (Billman, 2013; deBoer *et al.*, 1987; pour revues, Pham *et al.*, 2021; Shaffer *et al.*, 2014; Shaffer & Ginsberg, 2017). Pour des rythmes respiratoires en deçà de 0.15 Hz (9 CPM) ou au-delà de 0.4 Hz (24 CPM), la bande HF ne représente plus la vmVFC sous l'influence de l'ASR. C'est

notamment pour ces raisons qu'il est préconisé de ne pas interpréter la bande HF comme indicatrice de la vmVFC lorsque le rythme respiratoire est en dehors de l'intervalle 9 à 24 CPM.

## 2.2. Le système nerveux autonome : un acteur privilégié dans la régulation cognitivo-émotionnelle

Dans la continuité du modèle de Benarroch (1993, 2012), de nombreuses théories ont postulé que le SNA, au travers du RAC, pouvait contribuer activement à la régulation cognitivo-émotionnelle puisque très en lien avec des structures centrales impliquées dans ce type de processus. Des structures telles que l'amygdale, l'insula et le CPF ont été identifiées comme étant pleinement engagées dans la régulation émotionnelle (pour revue, Etkin *et al.*, 2015; Goldin *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2008). Dans ce cadre, un éventail large de théories suggère que la VFC, reflet du fonctionnement autonome au niveau cardiaque, est donc en lien avec le fonctionnement cognitif, émotionnel et social.

### 2.2.1. La théorie polyvagale

La théorie polyvagale propose que l'évolution phylogénétique anatomique et fonctionnelle du SNA et du RAC, a permis l'acquisition de comportements complexes grâce à des états physiologiques et comportementaux appropriés (Porges, 1995, 2001, 2003, 2007). Les vertébrés primitifs disposaient d'un bulbe rachidien (SNC) et d'un nerf vague « ancien » (SNA) constitué de fibres non myélinisées à conduction lente (originaires du noyau moteur dorsal du nerf vague). Ceci permettait de remplir les fonctionnalités primaires de l'organisme et d'élaborer une réponse de type *freezing* lors de menaces (système d'immobilisation). Le développement du système sympathique parallèlement au tronc cérébral et au diencéphale a ensuite rendu possible les réponses de fuite ou de combat (système de mobilisation). Finalement, l'acquisition tardive du nerf vague « nouveau » constitué de fibres myélinisées à conduction rapide (originaires du noyau ambigu, ventral) a permis la flexibilité vagale (retrait et rebond) comme modalité d'ajustement « économique » face à une demande. Ce nerf vague « nouveau », acquis de manière concomitante au télencéphale et aux structures supérieures, offre un panel large de réponses adaptatives et facilite ainsi l'accès aux comportements sociaux et à la communication (système d'engagement social). Ainsi, la flexibilité physiologique est directement en lien avec la flexibilité cognitivo-émotionnelle. Cette théorie souligne également l'importance des afférences autonomes (*i.e.*, neuroception) dans l'élaboration d'une réponse comportementale adaptée puisque celles-ci déterminent la branche qui sera activée pour faire face à la situation (Porges, 2007, 2009).

### 2.2.2. Le modèle d'intégration neuroviscérale

La théorie polyvagale princeps a ensuite été étayée par d'autres théories proposant le SNA comme un marqueur périphérique des capacités cognitivo-émotionnelles centrales. Thayer et ses collègues ont à plusieurs reprises développé le modèle d'intégration neuroviscérale qui relie les états cognitifs et émotionnels à la fonction autonome cardiaque (Thayer & Lane, 2000, 2009; Thayer & Siegle, 2002). Ce modèle propose que la VFC est un indicateur périphérique de l'intégrité fonctionnelle du RAC notamment de sa composante préfrontale, et que celle-ci reflète en somme les capacités de régulation cognitivo-émotionnelle des individus. Selon cette construction, le CPF, au travers du RAC, exerce une régulation descendante dynamique sur la balance sympatho-vagale innervant le cœur. L'activité préfrontale serait donc associée à la VFC. Au repos, le CPF (médian et orbitofrontal) exerce un

contrôle inhibiteur tonique sur les circuits sympatho-excitateurs tels que l'amygdale conduisant à la désactivation sympathique et à la non-suppression parasympathique (frein vagal) (voir Figure 2.3). D'après ce modèle, un tonus vagal élevé au repos reflète l'inhibition centrale descendante du CPF sur l'amygdale, et donc de meilleures capacités de régulation cognitivo-émotionnelle. Une anomalie de la balance sympatho-vagale détectée au travers de la VFC résulterait d'un déséquilibre de la balance fronto-limbique.

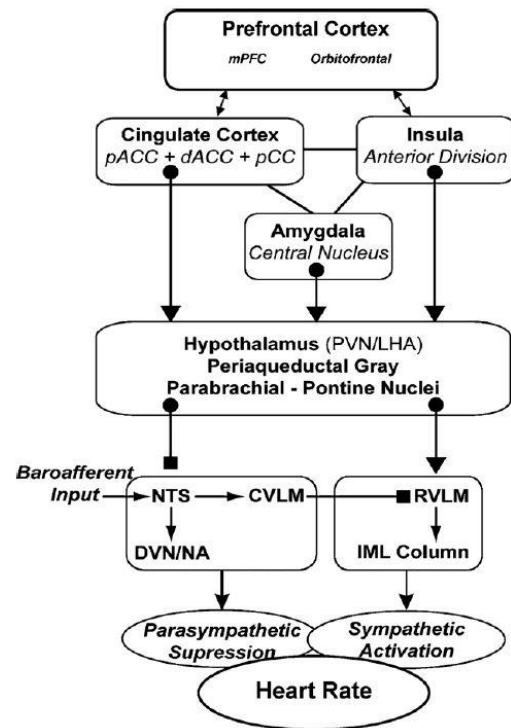
De plus en plus de preuves empiriques soutiennent ce modèle. Des méta-analyses en neuroimagerie suggèrent ainsi une corrélation positive entre le tonus vagal et les activités amygdaliennes et préfrontales médianes (Thayer *et al.*, 2012). D'autres études d'imagerie ont mis en évidence un couplage fonctionnel fronto-amygdalien supérieur chez des adultes dont la VFC au repos était élevée comparativement à des adultes dont la VFC était faible (Wei *et al.*, 2018) et ce, indépendamment de l'âge (Sakaki *et al.*, 2016). Concernant le lien entre la VFC et la régulation cognitivo-émotionnelle, une association positive est retrouvée entre la VFC au repos et les fonctions exécutives, en particulier l'inhibition et la flexibilité mentale (pour méta-analyse, Magnon *et al.*, 2022).

Plusieurs revues de la littérature mettent également en évidence des performances cognitives altérées chez des personnes dont la balance sympatho-vagale est déséquilibrée (Forte *et al.*, 2019, 2022). De plus, des faibles capacités de régulation émotionnelle (*e.g.*, clarté émotionnelle et contrôle des impulsions) sont corrélées à une faible vmVFC au repos (Williams *et al.*, 2015) tandis qu'une plus grande flexibilité affective avec moins de focalisation attentionnelle sur les stimuli négatifs est associée à une vmVFC élevée (Grol & De Raedt, 2020). Une étude de neuroimagerie sur la régulation explicite des émotions désagréables a révélé que les activités de l'amygdale et du CPF médian étaient modulées chez les participants avec une vmVFC haute pendant qu'ils utilisaient une stratégie de réévaluation cognitive, mais pas lorsqu'ils utilisaient une stratégie de suppression émotionnelle. Le pattern inverse était observé chez les participants avec une vmVFC basse (Steinurth *et al.*, 2018). Les auteurs supposent que les personnes avec une faible vmVFC pourraient rencontrer des difficultés à recruter de manière adéquate les zones cérébrales préfrontales nécessaires au contrôle inhibiteur de l'amygdale, ce qui fragiliserait la faculté à réguler les émotions (Steinurth *et al.*, 2018). Des preuves empiriques quant à la relation entre VFC et certaines composantes de la cognition sociale (*e.g.*, reconnaissance des émotions) sont aussi disponibles (Quintana *et al.*, 2012). Dans le domaine clinique, une VFC réduite a été retrouvée dans une multitude de troubles psychiatriques typiquement caractérisés par des difficultés de régulation des émotions et des déficits exécutifs (voir chapitre 2, partie 1.3.2).

Figure 2.3

Le modèle d'intégration neuroviscérale

(Thayer & Lane, 2000, 2009)

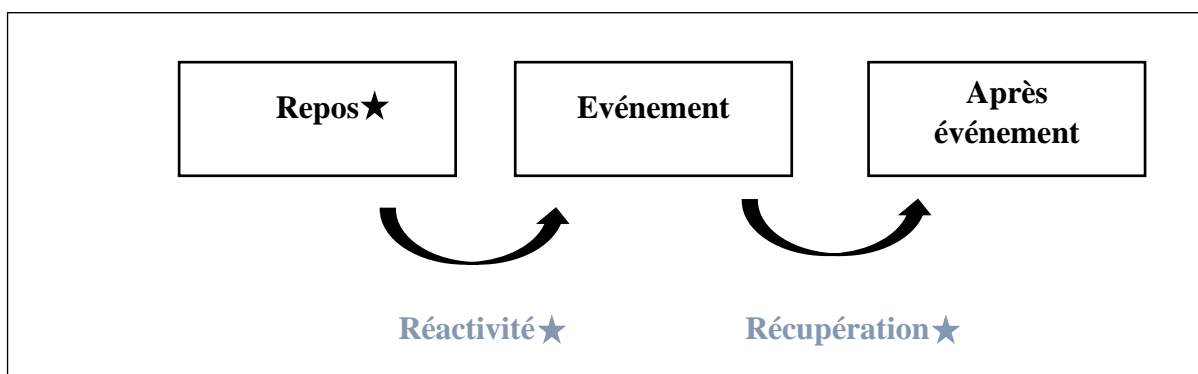


### 2.2.3. La théorie du réservoir vagal

La théorie de réservoir vagal propose récemment un apport au modèle d'intégration neuroviscérale, précédemment décrit, par la prise en considération systématique des deux propriétés du tonus vagal, tonique (repos) et phasique (dynamique), ceci afin de mieux renseigner de l'efficacité des mécanismes d'autorégulation de l'organisme (Laborde *et al.*, 2018). Ces aspects phasiques renvoient au fonctionnement dynamique du SNA et jouent un rôle crucial dans l'adaptabilité de l'organisme pour s'engager ou faire face de manière optimale aux défis environnementaux et revenir ensuite à son état d'équilibre renvoyant d'ailleurs à la notion plus générale d'allostasie (voir chapitre 2, partie 1.2.3). L'équipe de Porges soulignait déjà que la capacité de supprimer temporairement l'influence vagale pouvait servir de médiateur aux processus cognitivo-émotionnels (Porges *et al.*, 1996). Laborde (2018) suggère dans ce cadre de dissocier clairement la vmVFC au repos (tonique) et la vmVFC en réactivité et en récupération à une demande de l'environnement (phasique) (voir Figure 2.4).

**Figure 2.4**

*Contrôle vagal cardiaque tonique et phasique (Laborde et al., 2018)*



*Note.* ★ Mesures toniques ★ Mesures phasiques. Indices de mesures toniques et phasiques de l'activité du rythme cardiaque d'après la théorie du réservoir vagal (Laborde *et al.*, 2018).

Une prédiction forte du modèle, en accord avec les modèles antérieurs, est qu'un tonus vagal élevé au repos (*i.e.*, réservoir rempli) s'accompagne de comportements positifs au niveau émotionnel, exécutif et de la santé en général (Porges, 1995; Thayer & Lane, 2000). Mais un postulat supplémentaire est que ce réservoir est dynamique et peut adapter ses réserves selon les besoins de l'organisme et du contexte. Plus le réservoir a la capacité de se vider et de se remplir en adéquation avec le contexte, plus l'autorégulation est efficace. L'autorégulation décrit ici la régulation de la cognition, du comportement et de la physiologie pour s'adapter aux exigences changeantes d'une situation (Cole *et al.*, 2019). La période de réactivité peut entraîner une baisse plus ou moins importante du réservoir tandis que la récupération doit permettre au réservoir de revenir rapidement à son niveau initial pour pouvoir faire face à une autre demande. Par exemple, des adultes avec un tonus vagal élevé au repos et un retrait vagal important pendant la tâche (*i.e.*, forte baisse du réservoir) présentent de meilleures performances exécutives comparativement à des adultes avec un tonus vagal plus faible et un retrait vagal moindre (Duschek *et al.*, 2009; Hilgarter *et al.*, 2021; Mathewson *et al.*, 2010). Néanmoins, dans le cas d'une tâche longue (>1h) et coûteuse cognitivement, lorsque la fatigue mentale augmente, un retrait vagal léger (*i.e.*, faible baisse du réservoir), voire

une augmentation de la vmVFC (*i.e.*, augmentation du réservoir) serait davantage adaptatif (Matuz *et al.*, 2021). Une augmentation du réservoir peut également être observée dans certaines tâches liées aux expériences de *flow*. L'expérience subjective du *flow* a été définie comme un état psychologique agréable que les gens ressentent lorsqu'ils sont complètement absorbés par une activité, associé à une augmentation de l'attention soutenue et un sentiment accru de contrôle sans tenir compte du temps (Csikszentmihalyi 1975, 1990). Par exemple, des études laissent suggérer que le *flow* est associé à une augmentation de l'activité vagale et à une activation sympathique modérée (Colzato *et al.*, 2018; Peifer *et al.*, 2014).

D'autres travaux centrés sur le retrait vagal ont aussi montré que des enfants arborant des niveaux modérés de retrait vagal étaient plus performants à des tâches exécutives comparativement à des enfants dont le retrait vagal était trop fort ou trop faible (Marcovitch *et al.*, 2010). Une étude récente a également montré que des participants moins flexibles sur le plan psychologique présentaient un retrait vagal supérieur en réponse à un stressor mental (tâche arithmétique) comparativement à des sujets plus flexibles psychologiquement (Lim *et al.*, 2022). Il semble ainsi qu'un retrait vagal modéré soit adaptatif, tandis qu'une réactivité extrême (*i.e.*, trop haute ou trop basse) soit inadaptée. Des résultats semblables sont retrouvés dans l'expérience de Prajapati et collaborateurs (2020) concernant des tâches émotionnelles. Une flexibilité autonome plus élevée a été associée à une meilleure intelligence émotionnelle mais le pattern de réactivité vagale était dépendant du type d'induction émotionnelle (*e.g.*, le visionnage d'un film émotionnel suscitant de la colère entraînait une diminution de la vmVFC tandis que le film suscitant du dégoût entraînait une augmentation de la vmVFC) (Prajapati *et al.*, 2020). Concernant une situation excessive, un fort retrait vagal est adaptatif car cela démontre la capacité de l'individu à fournir à l'organisme l'énergie nécessaire pour faire face à la situation (M. J. Lewis *et al.*, 2007). Finalement, une récupération rapide (*i.e.*, réapprovisionnement rapide du réservoir) après l'induction d'une émotion négative est associée à une régulation efficace des émotions alors qu'une récupération lente est associée à de mauvais résultats en termes de régulation des émotions (Berna *et al.*, 2014; Gordon *et al.*, 2012).

#### 2.2.4. Hypothèse du *neural subjective frame*

Bien que les preuves en faveur d'un lien entre la dysrégulation cognitivo-émotionnelle et la réduction de la VFC soient solides, les connaissances des échanges existants entre les viscères et le SNC dans le domaine de la régulation cognitivo-émotionnelle demeurent parcellaires et incomplètes. Alors que les influences centrales sur les activités physiologiques périphériques en particulier via le SNA ont été très étudiées (Bibeovski & Dunlap, 2011; S. Homma, 2014), l'impact cérébral de l'activité viscérale reste encore à enrichir (pour revue, Azzalini *et al.*, 2019). Dans la mesure où le RAC est majoritairement tenu en alerte par les afférences viscérales et en considérant le nombre de fibres afférentes provenant du SNA, l'existence d'influences majeures du SNA vers le SNC peut être attendue (pour chapitre, Berntson *et al.*, 2018), ceci d'autant plus que le nerf vague, principal médiateur de la communication cerveau-viscères, est constitué à 80 % de fibres afférentes (voir chapitre 2, partie 1.1.1). Dans ce cadre, l'hypothèse du *neural subjective frame* suggère que les signaux corporels peuvent moduler inconsciemment certains processus cognitivo-émotionnels (H.-D. Park & Tallon-Baudry, 2014). Un champ de la littérature récent suggère que les signaux ascendants gastriques provenant du tractus gastro-intestinal façonnent activement la dynamique cérébrale et qu'il existerait un couplage de phase gastro-encéphalique (SNC – SNE) au repos (Rebollo *et al.*, 2018; Richter *et al.*, 2017) qui peut être modulé en situations de stress (Jeanne *et al.*, 2023). De la même manière, des travaux mettent en évidence une réponse électroencéphalographique spécifique aux battements

cardiaques (*i.e.*, potentiels évoqués cardiaques) qui est particulièrement intense dans les zones préfrontale médiane, insulaire et amygdalienne (Babo-Rebello *et al.*, 2016; H.-D. Park *et al.*, 2018). De plus, des auteurs proposent que les oscillations de grande amplitude de la fréquence cardiaque modulent l'activité oscillatoire cérébrale, surtout dans les régions associées à la régulation émotionnelle (Mather & Thayer, 2018). Finalement, en accord avec ces suppositions, des études animales montrent que la stimulation vagale facilite certaines facultés cognitivo-émotionnelles (*e.g.*, réévaluation cognitive et réactivité émotionnelle) en faveur de l'implication du nerf vague dans les processus de régulation émotionnelle (De Smet *et al.*, 2021; pour revue, Schachter, 2004). Et pour la première fois chez l'Homme, il a été montré que la stimulation vagale non invasive (trans-auriculaire) stimulait le couplage gastro-encéphalique dans le NTS ce qui pourrait refléter une amélioration de l'intégration des signaux afférents (Müller *et al.*, 2021). Malgré le fait qu'il soit encore, à ce jour, impossible d'évaluer la dynamique fonctionnelle et temporelle exacte de ces échanges ainsi que le poids précis de chaque composante dans les processus de régulation cognitivo-émotionnelle, des preuves solides sont en faveur d'une communication bidirectionnelle complexe entre les viscères et le SNC médiatisée principalement par le nerf vague (Bonaz *et al.*, 2018). Cibler des composantes autonomiques périphériques comme le nerf vague pour moduler des composantes centrales apparaît, au regard de ces contributions empiriques et théoriques, tout à fait pertinent. C'est d'ailleurs dans cette perspective que les méthodes de stimulations vagues invasives (i-VNS) et non invasives (ta-VNS trans-auriculaire et VFC-BFB) ont été développées, et sont classiquement utilisées pour moduler des composantes physiques mais également cognitivo-émotionnelles (voir chapitre 4, partie 2).

### 2.3. Le système nerveux autonome : acteur de l'adaptation au stress

Le SNA est considéré depuis les premières théorisations du stress comme un système fortement engagé dans la réponse au stress (Selye, 1936, 1956). D'abord reconnu comme un simple système réciproque linéaire homéostatique (Cannon, 1929; Selye, 1936), le SNA est aujourd'hui considéré comme un système allodynamique très étroitement lié aux composants centraux du système de stress (essentiellement localisés dans le système limbique et le tronc cérébral) et doté de capacités autorégulatoires complexes. Les systèmes nerveux autonome, endocrinien et immunitaire fonctionnent de manière coordonnée pour rétablir l'équilibre homéostatique en réponse à un stressor (pour revue, Yaribeygi & Sahraei, 2018).

#### 2.3.1. Le modèle du syndrome général d'adaptation

Dans son modèle du « syndrome général d'adaptation », Selye décrit pour la première fois la réponse de stress, sur le plan neurobiologique, comme la réponse non spécifique de l'organisme à une agression remettant en jeu son homéostasie (Selye, 1936). Cette réponse comprend normalement trois phases temporelles et implique essentiellement les deux systèmes autonome et endocrinien (Selye, 1946, 1956, 1998) :

- La phase d'alarme caractérisée par une désactivation rapide parasympathique et une activation sympatho-adrénergique conduisant à l'augmentation de la libération d'adrénaline (phase de mobilisation).
- La phase de résistance amorcée par l'organisme lorsque l'agression est prolongée et caractérisée par l'activation de l'axe HHS (corticotrope) entraînant la libération des glucocorticoïdes représentés principalement par le cortisol chez l'humain (hormones du stress) par les glandes corticosurrénales. Cette réaction fournit le soutien métabolique nécessaire pour la réponse au stress en mobilisant l'énergie



stockée, en supprimant la réponse immunitaire et en potentialisant de nombreux effets à médiation sympathique (de Kloet *et al.*, 2005; pour revue, S. M. Smith & Vale, 2006; Ulrich-Lai & Herman, 2009).

- La phase de récupération renvoie à l'extinction progressive de la réponse de stress caractérisée par l'inhibition de l'axe HHS (corticotrope) par les glucocorticoïdes, le rebond parasymphatique et le retrait sympathique. Ce phénomène permet le retour à l'homéostasie.
- La phase d'épuisement se déclenche quant à elle dans le cas où la récupération n'est pas permise en raison d'un stress intense, répété ou persistant. Cette phase est caractérisée par un effondrement des capacités de résistance et des ressources d'adaptation de l'individu qui devient incapable de réagir de manière ajustée au stress. Cet épuisement entraîne une altération des différents mécanismes neurobiologiques du stress amenant à un déséquilibre interne dont l'impact est néfaste pour la santé psychologique et physique (pour revue, Chrousos, 2009). C'est ce que McEwen décrira plus tard comme la surcharge allostatique (McEwen, 1998b).

### 2.3.2. Le modèle allostatique

S'appuyant sur les travaux de Selye, McEwen et Wingfield (2003) proposent le modèle allostatique reposant sur les concepts d'allostasie, de charge allostatique et de surcharge allostatique pour expliquer la réponse physiologique au stress et ses potentiels effets délétères. L'allostasie est définie comme l'instauration de la stabilité au travers du changement dont le processus implique inévitablement un coût énergétique biologique (McEwen, 1998b; McEwen & Wingfield, 2003). Celle-ci réfère à l'activation et à la coordination de plusieurs systèmes physiologiques, dont le SNA, au travers i/ d'une phase de réactivité et ii/ d'une phase de récupération permettant à l'organisme de revenir à son état d'équilibre pour maintenir un fonctionnement optimal avec un coût énergétique minimal. La récupération est une partie essentielle de la réponse adaptative au stress puisque celle-ci facilite la reconstitution des réserves énergétiques afin de pouvoir faire face adéquatement à un stress ultérieur (pour revue, Linden *et al.*, 1997). Le rôle du SNA dans l'allostasie est primordial dans le sens où ce système est le premier activé et doit être capable de détecter rapidement les déséquilibres des conditions internes et de les corriger. En effet, bien que l'axe HHS (corticotrope) et le système immunitaire représentent des aspects importants de la réponse au stress, ils ne sont pas aussi souples (flexibles) et rapides sur le plan fonctionnel que le SNA (voir chapitre 2, partie 1.2.1). Le SNA, en tant que système dynamique, est ainsi un support privilégié de l'allostasie et de l'homéostasie (McEwen, 1998b) reconnu d'ailleurs comme tel dans des théories plus récentes (Laborde *et al.*, 2018). Considérant les coûts énergétiques associés à l'allostasie, les auteurs supposent que la somme de ces coûts constitue une charge allostatique pour l'organisme. Dans le cadre de mobilisations transitoires des ressources physiologiques pour répondre à un stress aigu, les ressources énergétiques disponibles sont suffisantes pour supporter la charge allostatique. Cette réaction est tout à fait adaptative et a pour objectif de protéger l'organisme (stress positif – *eustress*) (Selye, 1975). En revanche, une mobilisation répétée, prolongée et/ou excessive de ces ressources entraîne un affaiblissement des réserves énergétiques rendant l'organisme plus vulnérable aux effets délétères du stress (stress négatif – *distress*) (Selye, 1975). A long terme, l'énergie disponible ne sera dès lors plus suffisante pour supporter la charge allostatique conduisant à un état de surcharge allostatique. Cet état est caractérisé par une dérégulation des systèmes physiologiques régulateurs dont les capacités à maintenir l'équilibre dynamique du corps sont désormais limitées (McEwen, 1998a, 1998b, 2000). En d'autres termes, l'activité des systèmes neurobiologiques du stress est excessive et se maintient de façon trop éloignée du niveau homéostatique.

En accord avec ce modèle, des états chroniques d'hyperactivité sympathique et d'hypoactivité parasympathique ont été retrouvés dans le cas d'une exposition répétée, prolongée et/ou excessive à des stressors (pour méta-analyses, Chalmers *et al.*, 2014; Pole, 2007). De plus, la dysrégulation des systèmes neurobiologiques du stress a été proposée comme un mécanisme clé dans le développement et le maintien des problèmes psychologiques et comportementaux à la suite d'un traumatisme (voir chapitre 1, partie 2.2.3). C'est pourquoi, le stress devient souvent délétère quand celui-ci évolue vers un mode chronique en raison de la dysrégulation des systèmes neurobiologiques du stress ne pouvant consécutivement plus assurer le fonctionnement optimal de l'organisme. Ce dernier devient donc plus vulnérable aux pathologies physiques et mentales (Cohen *et al.*, 2007; pour revue, Epel *et al.*, 2018; Goldstein & McEwen, 2002; Hammen, 2005; McEwen, 1998a, 1998b). Nous notons qu'une rigidité autonome allant dans le sens d'une hyporéactivité à une situation stressante est également liée à la détérioration de la santé (D. Carroll *et al.*, 2017; Chrousos, 1992). Finalement, une flexibilité autonome préservée et modérée permet une bonne adaptation au stress et semble protéger de ses effets délétères. De plus, même si les modèles introduits présentement se concentrent essentiellement sur les composants périphériques du stress, il est désormais reconnu que divers systèmes centraux sont également impliqués (pour revues, McEwen & Gianaros, 2010; Yaribeygi & Sahraei, 2018). Parmi ces systèmes, la majorité sont des composants du RAC qui sont donc fortement influencés par le SNA (voir chapitre 2, partie 1.2.1).

L'activité du SNA, indexée par la VFC ou l'AED, pourrait donc constituer une activité caractéristique de la régulation du stress (pour méta-analyse, Kim *et al.*, 2018; Shikha *et al.*, 2022). Une méta-analyse montre par exemple que la diminution de la vmVFC est associée à un stress mental aigu (Castaldo *et al.*, 2015). Une faible vmVFC au repos semble par ailleurs perturber l'activité dynamique des autres systèmes neurobiologiques du stress durant la phase de réactivité, en particulier l'axe HHS (corticotrope) (Pulopulos *et al.*, 2018), et altérer la récupération des marqueurs cardiovasculaires, endocriniens et immunitaires (Weber *et al.*, 2010). Certains auteurs suggèrent en ce sens que le nerf vague est un acteur central de la régulation des systèmes neurobiologiques du stress (Agorastos, Heinig, *et al.*, 2019). Finalement, cette adaptation dynamique aux demandes environnementales changeantes et aux facteurs de stress étant une composante essentielle des processus de résilience (Kalisch *et al.*, 2017), les personnes dont la VFC est plus faible sont moins résilientes et plus vulnérables aux effets néfastes du stress (Minassian *et al.*, 2015). Le SNA est ainsi un système particulièrement intéressant à examiner dans des troubles liés au stress tels que les TSS. En effet, compte tenu des différents arguments énumérés ci-dessus, il pourrait être attendu des dérégulations massives de ce système nerveux. C'est pourquoi, la piste de perturbations neurovégétatives a reçu récemment une attention toute particulière à la suite de plusieurs travaux suggérant de possibles altérations du SNA dans les TSS et ce, quelle que soit sa forme. Ces travaux seront présentés à la fin de ce chapitre.

### 2.3.3. Le modèle transactionnel

Plusieurs constats viennent étayer les précédents modèles. Contrairement à l'idée initiale de Selye (1936), le stress ne peut pas être considéré comme une réponse purement physiologique et non spécifique de l'organisme. Des facteurs psychologiques peuvent modifier les réponses neurobiologiques de stress. Ces facteurs (*e.g.*, réévaluation du stressor) régulent l'intensité du syndrome général d'adaptation qui peut se développer dans son intégralité ou simplement dans sa phase d'alarme. En particulier, des contributions empiriques montrent que la réponse du SNA à des stressors est modérée par certaines caractéristiques individuelles (Bibbey *et al.*, 2013;



Murray-Close *et al.*, 2014). Dans ce cadre, le modèle transactionnel (Lazarus & Folkman, 1984) définit le stress comme le résultat d'une relation dynamique entre l'individu et son environnement. La réaction de stress est déterminée par la perception subjective de cette relation. Cette perception repose sur des facteurs personnels (*e.g.*, croyances) et situationnels (*e.g.*, imminence de la menace). Dans cette perspective, des travaux révèlent un impact non négligeable de certains facteurs non physiologiques comme les stratégies d'évitement (Holahan *et al.*, 2005) ou le soutien social (Ditzen & Heinrichs, 2014) dans la vulnérabilité aux effets délétères du stress. Ainsi, les auteurs s'accordent aujourd'hui sur le fait qu'il n'existe pas une réponse de stress unitaire et reconnaissent la nature plurimodale physiologique, cognitive et émotionnelle du stress. Une réaction de stress neurobiologique s'active mais cette dernière est modérée par la réévaluation cognitive. De fait, le SNA contribue fortement à la régulation du stress même si nous reconnaissons que celui-ci n'en est pas le médiateur exclusif.

#### 2.3.4. Théorie de l'insécurité généralisée

Finalement, les théories les plus récentes de la régulation du stress tentent désormais d'intégrer les facteurs psychologiques et physiologiques impliqués dans la réponse au stress (pour revue, Epel *et al.*, 2018). Dans la théorie de l'insécurité généralisée du stress, Brosschot et ses collaborateurs fournissent une explication possible du lien entre le déséquilibre du SNA et les troubles anxieux (Brosschot *et al.*, 2017, 2018). Ils proposent que les systèmes neurobiologiques du stress soient par défaut actifs mais inhibés par le CPF, tant que le sentiment de sécurité est perçu. Lorsqu'un stressor est considéré comme une menace, cette inhibition préfrontale/cognitive est levée (réactivité), ce qui laisse libre court à la réponse de stress physiologique. Lors de l'extinction du stressor, la réponse au stress est à nouveau inhibée et les systèmes neurobiologiques du stress reviennent à leur fonctionnement homéostatique (récupération). Dans cette théorie, les auteurs supposent que des individus anxieux sont en incapacité de percevoir les signaux de sécurité, ce qui entraîne une activation chronique des systèmes neurobiologiques du stress. Le manque de sécurité perçue est une condition suffisante pour une réponse de stress chronique même en l'absence de facteurs de stress réels. Cette idée est fondée sur des connaissances neurobiologiques récentes selon lesquelles l'amygdale est activée par défaut mais que celle-ci est toniquement inhibée par le CPF dans des conditions de sécurité perçue (Brosschot *et al.*, 2018). En revanche, l'absence d'évaluation de la sécurité maintient la réaction de stress par défaut par le biais d'une désinhibition préfrontale, qui se traduit par une réduction des indices de vmVFC. Nous pouvons proposer, dès lors, un parallèle avec le modèle d'intégration neuroviscérale appliqué au domaine du stress et supposer qu'un déséquilibre de la balance fronto-amygdalienne, en faveur d'une hypotonie préfrontale, provoque une activation chronique des systèmes physiologiques du stress (Pellissier *et al.*, 2014).

En résumé, le SNA est appréhendé comme une ressource physiologique adaptative et dynamique sous-jacente à l'autorégulation globale de l'organisme. Ce système est engagé dans la régulation neurophysiologique, cognitivo-émotionnelle et est un acteur clé de l'adaptation au stress. Enfin, le SNA est le support de l'homéostasie et de l'allostasie, et un système de transmission et d'intégration des informations circulant entre le SNC et les viscères. Son exploration, via l'étude de la VFC par exemple, offre ainsi une fenêtre périphérique sur les mécanismes centraux de régulation cognitive et émotionnelle (Thayer & Lane, 2000, 2009). La VFC a été proposée en tant que biomarqueur de l'autorégulation descendante (*i.e.*, capacité à réguler les processus comportementaux, cognitifs et émotionnels) (pour méta-analyse, Holzman & Bridgett, 2017) et peut être utilisée pour évaluer

l'intégrité du RAC (pour revue, Mulcahy *et al.*, 2019). La VFC est un indicateur périphérique de la régulation émotionnelle en population générale (Appelhans & Luecken, 2006; Pinna & Edwards, 2020) et clinique (Clamor *et al.*, 2020), et est associée au fonctionnement exécutif (pour méta-analyse, Magnon *et al.*, 2022). Celle-ci est également considérée comme un marqueur du stress (pour méta-analyse, Kim *et al.*, 2018; Shikha *et al.*, 2022) et un indice de résilience (An *et al.*, 2020; pour revue, Perna *et al.*, 2020). C'est pourquoi, certains auteurs proposent cet indicateur autonome comme biomarqueur transdiagnostique en psychopathologie (Beauchaine & Thayer, 2015). L'idée essentielle est que la VFC est, plus qu'un indice de la santé cardiaque, un indicateur de la flexibilité du contrôle exercé par le système « intégratif » de la régulation adaptative du cerveau sur la périphérie. Conceptuellement, la nature bio-psycho-sociale d'un individu s'exprime de manière particulièrement saillante au travers du fonctionnement du SNA. Un système sympathique/parasympathique équilibré et flexible est plus apte à répondre aux exigences physiques et environnementales. Un système « retenu » sur un mode particulier est dérégulé. Finalement, au regard du rôle prépondérant du SNA dans divers mécanismes de régulation, une mise à défaut de ce système pourrait entraîner des perturbations multiniveaux neurophysiologiques, viscérales et cognitivo-émotionnelles ; comme cela est classiquement observé dans les TSS.

### 3. Dysautonomie dans les troubles à symptomatologie somatique

Empiriquement, il existe un grand nombre de preuves laissant suggérer que la perturbation du SNA est associée à diverses conditions pathologiques tant au niveau de la santé physique que mentale (pour revue, Forstenpointner *et al.*, 2022). Dans ce cadre, et au regard des différents arguments développés précédemment, l'investigation et la caractérisation de l'état fonctionnel du SNA dans les TSS apparaissent pertinentes. Ces troubles sont caractérisés par des atteintes multiniveaux neurophysiologiques et cognitivo-émotionnelles, et sont considérés comme des troubles liés au stress. Des travaux récents suggèrent l'existence d'une dysautonomie dans ces troubles. Le terme « dysautonomie » est utilisé ici pour désigner des anomalies fonctionnelles du SNA en lien avec un déséquilibre sympatho-vagal.

#### 3.1. Dysautonomie et santé physique

Une dysautonomie a été décrite dans une multitude de pathologies physiques (pour revues, Goldstein, 2002; Novak, 2019) mais nous exposons dans ce manuscrit seulement quelques-unes d'entre elles parmi les plus couramment rapportées dans la littérature. Au travers de l'étude de la VFC, beaucoup de travaux ont associé une VFC réduite à de mauvais résultats en matière de santé cardiovasculaire (pour revues, Khemani & Mehdirdad, 2020; Thayer *et al.*, 2010) ou neurovasculaire (pour revue, Lees *et al.*, 2018), à une série de marqueurs pro-inflammatoires (pour méta-analyse, Williams *et al.*, 2019), au diabète (pour méta-analyse, Benichou *et al.*, 2018), à certaines pathologies neurologiques comme la maladie de Parkinson (pour méta-analyse, Heimrich *et al.*, 2021) ou l'épilepsie (Moridani & Farhadi, 2017), et plus récemment au COVID-19 (Ladlow *et al.*, 2022). Une VFC élevée a par ailleurs été proposée comme un marqueur du vieillissement en bonne santé (Tan *et al.*, 2019) et reconnue comme prédictive de la mortalité toutes causes confondues par une méta-analyse regroupant 32 études dont 38 008 sujets (pour méta-analyse, Jarczok *et al.*, 2022), ceci dans des populations cliniques et non cliniques.

### 3.2. Dysautonomie et santé mentale

Malgré des travaux longtemps focalisés sur l'implication du SNA dans les pathologies physiques, un nombre croissant de publications concernent dorénavant l'étude du SNA dans les pathologies mentales. En accord avec la théorie polyvagale et le modèle d'intégration neuroviscérale (voir chapitre 2, partie 1.2.2), les données disponibles semblent converger vers l'existence d'un lien entre dysautonomie et troubles mentaux. De plus en plus de méta-analyses et de revues systématiques établissent un lien entre une vmVFC anormale au repos et divers troubles psychiatriques caractérisés essentiellement par des perturbations cognitivo-émotionnelles. Par exemple, les données appuient l'existence d'une hypotonie vagale dans la dépression (Kemp *et al.*, 2010) et dans les troubles anxieux, notamment dans le trouble panique, le TSPT, le trouble anxieux généralisé, les phobies spécifiques, le trouble d'anxiété sociale et les troubles anxieux mixtes (A. A. Campbell *et al.*, 2019; Chalmers *et al.*, 2014; Schneider & Schwerdtfeger, 2020). D'autres travaux montrent également une VFC anormalement élevée chez des patients souffrant de troubles alimentaires, notamment l'anorexie mentale et la boulimie. Dans cette perspective, Heiss et collaborateurs (2021) proposent l'existence d'un « rang idéal » dans lequel la VFC serait normale. Une VFC peut être considérée comme anormale et liée à la pathologie lorsque celle-ci est anormalement haute ou basse. Dans une approche intégrative de la psychopathologie visant à classer les troubles à partir de multiples niveaux d'analyse, des modèles proposent dès lors la vmVFC en tant que biomarqueur transdiagnostique de la pathologie mentale (Beauchaine & Thayer, 2015; Heiss *et al.*, 2021) et ce, chez les enfants, les adolescents et les adultes (Beauchaine & Thayer, 2015; Shader *et al.*, 2018).

En accord avec les théories en faveur de l'implication du SNA dans la régulation cognitivo-émotionnelle (voir chapitre 2, partie 2.2), un faible tonus vagal au repos, mais également une rigidité vagale, peuvent être associés à des difficultés de régulation émotionnelle et une rigidité cognitive (Gazzellini *et al.*, 2016; G. Park *et al.*, 2014; Williams *et al.*, 2015). Récemment, une réactivité atypique a également été identifiée chez des personnes souffrant de dépression (pour revue, Hamilton & Alloy, 2016), et une méta-analyse met en évidence des altérations de la réactivité du SNA, notamment un retrait vagal supérieur pendant une tâche stressante, chez des personnes souffrant du TSPT comparativement à des sujets contrôles (Schneider & Schwerdtfeger, 2020). Il est toutefois possible que l'hypo- et l'hyper-réactivité soient toutes deux inadaptées tandis qu'une réactivité vagale modérée soit la réponse optimale. Des preuves appuient en ce sens une relation non linéaire entre la vmVFC au repos et la santé mentale soulignant une plus grande vulnérabilité psychologique dans des profils extrêmes haut ou bas (Kogan *et al.*, 2013). Concernant la récupération, les résultats sont mitigés, mais soutiennent une récupération autonome plus lente chez les patients souffrant de trouble d'anxiété généralisée et de trouble panique (Tolin *et al.*, 2021). Il semble que les profils de réactivité et de récupération autonomiques des sujets anxieux diffèrent des sujets non anxieux (Held *et al.*, 2021; Schmitz *et al.*, 2013). Finalement, la prise en compte de la flexibilité du SNA en santé mentale semble pertinente, et ce, même en situation subclinique. Par exemple, une étude conduite dans la population générale a montré que la diminution de la flexibilité autonome chez les filles de 10 à 12 ans prédisait le niveau d'anxiété deux ans plus tard (Greaves-Lord *et al.*, 2010). Toutefois, ces résultats sont à nuancer puisqu'une récente méta-analyse évaluant 2347 participants souffrant de troubles psychiatriques divers ne rapportent pas de différences significatives entre la réactivité autonome des patients comparativement à des témoins sains (Beauchaine *et al.*, 2019).

Ainsi, des dérégulations du SNA ont été observées dans de nombreux troubles physiques et mentaux. Dans cette lignée, une littérature récente laisse suggérer l'existence d'une dysautonomie dans les TSS. Cela est d'autant plus pertinent que ces anomalies fonctionnelles autonomiques pourraient se manifester dans plusieurs types de TSS.

### 3.3. Dysautonomie dans les troubles à symptomatologie somatique

La piste de perturbations neurovégétatives a reçu récemment une attention toute particulière à la suite de plusieurs travaux laissant suggérer de possibles altérations du SNA dans les TSS et ce quelle que soit sa forme (voir chapitre 1, partie 2.1.1). Dans une perspective transdiagnostique des TSS, un certain nombre de travaux proposent la dysautonomie comme facteur physiopathologique commun aux différentes formes de TSS.

La vmVFC est un biomarqueur candidat fréquemment discuté au travers de la littérature (S. Evans *et al.*, 2013; Reinsberger *et al.*, 2015). Une méta-analyse récente analysant 58 études dont 1810 patients (1005 souffrant du SII, 534 de fibromyalgie et 271 de fatigue chronique) et 1582 sujets sains révèle une hypotonie vagale reflétée par une réduction du RMSSD et du HF chez les patients tous syndromes confondus, ceci par rapport aux témoins sains, avec une taille d'effet faible à moyenne ( $g = -.37$ ) pour le RMSSD et moyenne à forte ( $g = -.69$ ) pour le HF (Vreijling *et al.*, 2021). Des résultats analogues ont été rapportés dans une seconde méta-analyse incluant 85 études sur les mêmes formes de TSS avec 3242 patients et 2321 contrôles (Ying-Chih *et al.*, 2020). Ces conclusions sont conformes aux études antérieures portant par exemple sur les CNEP (Bakvis *et al.*, 2009; Ponnusamy *et al.*, 2011, 2012; Romigi *et al.*, 2020), les migraines fonctionnelles (pour méta-analyse, Koenig, Williams, *et al.*, 2016), le SII (pour méta-analyse, Q. Liu *et al.*, 2013; Pellissier *et al.*, 2010; pour méta-analyse, Sadowski *et al.*, 2021), les douleurs chroniques (Koenig, Loerbroks, *et al.*, 2016) ou encore des symptômes médicalement inexplicables non spécifiés (Schulz *et al.*, 2022). De plus, ces résultats ont été répliqués chez les enfants et les adolescents (Chudleigh *et al.*, 2019; S. Evans *et al.*, 2013; Kozłowska *et al.*, 2015). Néanmoins, certaines études révèlent des différences significatives entre les patients et les contrôles uniquement pour la bande de fréquences HF (pour méta-analyse, Tracy *et al.*, 2016) tandis que d'autres ne retrouvent aucune différence sur cet indicateur (Elsenbruch *et al.*, 2001; W.-L. Huang *et al.*, 2017; Tak *et al.*, 2009). Dans leur méta-analyse, Tak et collaborateurs (2009) soutiennent que la dysautonomie ne peut pas être facilement retrouvée dans un petit échantillon et préconisent de rendre les méthodologies comparables afin de déterminer si la vmVFC est réellement une cible pertinente (Tak *et al.*, 2009). Concernant le système sympathique, une revue de la littérature laisse suggérer une hyperactivité sympathique au repos chez les patients souffrant de fibromyalgie, du syndrome de fatigue chronique, du SII ou de cystite interstitielle comparativement à des sujets sains (Martínez-Martínez *et al.*, 2014). Des résultats similaires sont rapportés dans le SII (Pellissier *et al.*, 2010a; Tanaka *et al.*, 2008). La majorité des études incluses dans la revue de Martínez-Martínez (2014) ont toutefois utilisé la VFC en tant qu'indicateur sympathique. Seulement 18 études sur les 176 incluses ont utilisé l'AED. Or, compte tenu du manque de consensus sur la mesure du système sympathique indexé par la VFC, des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer les possibles perturbations fonctionnelles sympathiques dans les TSS. Ceci d'autant plus que des études postulent une hypoactivité sympathique dans la fibromyalgie (Reyes del Paso & de la Coba, 2020) et d'autres n'observent aucune différence (Walter *et al.*, 2007).

De plus, même si les indicateurs du SNA mesurés au repos sont révélateurs d'une dysautonomie, ceux-ci n'apportent pas de réponse sur le niveau de flexibilité autonome en situation de stress. Or, sachant que le TSS est considéré comme un trouble lié au stress (voir chapitre 1, partie 3.4), il paraît pertinent d'étudier la réponse

dynamique du SNA. Jusqu'à présent, seules quelques études ont examiné les phénomènes de réactivité et de récupération face à un évènement stressant, alors même que ces derniers jouent un rôle essentiel dans l'adaptation au stress (voir chapitre 2, partie 1.2.3). Certains auteurs proposent dès lors que la vmVFC phasique soit plus sensible à des perturbations du SNA qui sont parfois difficilement détectables au repos (W.-L. Huang *et al.*, 2021). Ils observent des différences significatives du retrait vagal entre des patients somatiseurs et des témoins sains pendant la réalisation d'une tâche de Stroop alors même qu'aucune différence n'était observée au repos (W.-L. Huang *et al.*, 2019, 2021). Toutefois, en accord avec les travaux suggérant que la vmVFC phasique est dépendante de la vmVFC au repos (G. Park *et al.*, 2014; Spangler & McGinley, 2020), un nombre plus important d'études rapportent une dysautonomie « globale » caractérisée par un déséquilibre au repos associé à une moindre flexibilité du SNA (D. Lee *et al.*, 2018; pour méta-analyse, Ying-Chih *et al.*, 2020). D'autres études n'ayant évalué que la dynamique du SNA observent également des différences de réactivité sur les marqueurs de l'AED en particulier une hyperactivité sympathique pendant une tâche de réactivité émotionnelle (Herrero *et al.*, 2020).

Compte tenu de la rareté des données disponibles quant à la flexibilité autonome dans les TSS, ces résultats demandent à être complétés par des mesures lors de tâches de réactivité cognitivo-émotionnelle, plus sensibles pour distinguer des patterns de perturbations spécifiques à cette population. D'autant plus que des théories récentes recommandent d'analyser systématiquement la vmVFC tonique et phasique (Laborde *et al.*, 2018). Par ailleurs, même si la vmVFC a démontré sa grande sensibilité à des perturbations physiologiques autonomiques et cognitivo-émotionnelles, et est sans aucun doute l'indicateur le plus couramment utilisé dans la littérature, l'étude combinée de plusieurs types d'indicateurs semble appropriée pour caractériser le fonctionnement neurovégétatif le plus précisément possible. Or, à notre connaissance, aucune étude n'a investigué le SNA au repos et de manière dynamique dans les TSS à l'aide de plusieurs indicateurs. Cela permettrait d'identifier si les somatiseurs sont physiologiquement plus vulnérables aux effets délétères du stress, reflété par une dysautonomie globale, tonique et phasique (pour revue, Tak & Rosmalen, 2010). En outre, en accord avec le modèle d'intégration neuroviscérale, une étude a montré une connectivité réduite entre l'amygdale et le CPF chez des patients épileptiques psychogènes par rapport à des témoins sains, possiblement associée à un déséquilibre sympatho-vagal (Ding *et al.*, 2013).

La dysautonomie pourrait donc occuper une place centrale dans l'étiopathogénie du TSS. Sur la base des apports théoriques et empiriques présentés tout au long de ce chapitre concernant le rôle du SNA au sein de multiples mécanismes régulateurs centraux et périphériques, il peut être attendu qu'une mise à défaut de ce système favorise et/ou exacerbe des perturbations multi-niveaux viscérales, neurophysiologiques mais également cognitivo-émotionnelles. Or, le TSS est habituellement caractérisé par des atteintes multiples viscérales, neurophysiologiques et cognitivo-émotionnelles ce qui fait du SNA une entité particulièrement intéressante à examiner, et une cible thérapeutique d'intérêt. L'exploration de ce système dans les TSS est d'autant plus intéressante qu'une forte prévalence des événements de vie et traumatismes est retrouvée dans ces troubles. En effet, la dysrégulation des systèmes neurobiologiques du stress a été proposée comme un mécanisme clé dans le développement et le maintien des problèmes psychologiques et comportementaux à la suite d'un traumatisme (voir chapitre 1, partie 3.4). De plus, l'étude du SNA dans les TSS pourrait constituer une utilité clinique. En effet, le scepticisme voire la réticence à envisager une contribution psychologique aux symptômes somatiques ou à leurs retentissements, retrouvés fréquemment chez les patients somatiseurs, peuvent rendre plus compliqués la démarche diagnostique et l'établissement d'une alliance thérapeutique. Dans ce cadre, la recherche de marqueurs davantage

« physiologiques » pourrait favoriser une meilleure acceptation du diagnostic et une adhésion plus forte à la prise en charge.

Pourtant, au vue de la grande hétérogénéité des profils du SNA retrouvée dans les TSS (pour revue, Mazurak *et al.*, 2012; pour méta-analyse, Paredes-Echeverri *et al.*, 2022), certains auteurs suggèrent que la dysautonomie n'est pas une condition *sine qua non* pour le développement d'un TSS. Il semble pour le moment tendancieux de proposer la dysautonomie comme un facteur systématique et purement « transdiagnostique ». En revanche, cela n'en fait pas pour autant une cible moins pertinente car d'une part des déséquilibres du SNA sont retrouvés dans de nombreuses formes de TSS (*e.g.*, troubles fonctionnels gastro-intestinaux, troubles fonctionnels neurologiques, fibromyalgie, fatigue chronique), ce qui, compte tenu de la diversité des TSS, révèle la pertinence de l'étude du SNA. D'autre part, identifier les sous-groupes de patients porteurs d'une dysautonomie pourrait être une piste pour expliquer la grande variabilité inter-individuelle quant au fonctionnement physiologique et psychologique retrouvée dans cette population. Nous pourrions imaginer identifier des sous-groupes de patients plus vulnérables et potentiellement plus à risque de développer des formes sévères de la maladie. Dans cette perspective, des études récentes suggèrent l'existence de deux endophénotypes fonctionnels (profils autonomiques) distincts dans les TSS : un profil dysautonomique, dysfonctionnel et un profil normo-autonomique, fonctionnel (Pellissier *et al.*, 2014; Pick *et al.*, 2018; Polster *et al.*, 2018).

#### 3.4. Piste des endophénotypes autonomiques

Le manque de consensus quant à l'existence systématique d'une dysautonomie chez toutes les personnes souffrant de TSS a mené certains auteurs vers la piste d'un phénotypage minutieux des patients en fonction de la caractérisation fonctionnelle du SNA (Pellissier *et al.*, 2014; Pick *et al.*, 2018; Polster *et al.*, 2018).

Conformément à cette hypothèse, quelques études ont mis en évidence une hypotonie vagale indexée par une faible vmVFC de repos dans différents TSS, mais qui n'était pas présente chez l'ensemble des patients (pour revue, Mazurak *et al.*, 2012; Pellissier *et al.*, 2010, 2014; Ponnusamy *et al.*, 2011). Une méta-analyse souligne également l'importance de rechercher les différences inter-individuelles au regard de la grande hétérogénéité des profils autonomiques et endocriniens des patients atteints de troubles neurologiques fonctionnels (Paredes-Echeverri *et al.*, 2022). De nouveau, compte tenu de l'implication du SNA dans de multiples mécanismes régulateurs centraux et périphériques, une mise à défaut de ce système favoriserait une plus grande vulnérabilité cognitivo-émotionnelle et une sensibilité plus accrue aux effets délétères du stress. Une étude portant sur le SII montre par exemple que des patients présentant une VFC plus faible signalent des symptômes gastro-intestinaux plus graves que des patients avec une VFC plus élevée (Polster *et al.*, 2018). De la même manière, des taux de catécholamines au repos plus importants ont été retrouvés chez des patients SII avec un tonus vagal bas *versus* ceux avec un tonus vagal haut. Ces résultats suggèrent une activité sympathique de repos élevée non adaptée et possiblement une plus grande sensibilité aux effets délétères du stress dans le groupe de patients avec une hypotonie vagale (Pellissier *et al.*, 2014). Très récemment, des auteurs montrent que des patients s'évaluant comme plus sujets à des dysrégulations autonomiques avaient tendance à présenter une détresse somatique et une anxiété plus élevées (Tu *et al.*, 2022). La piste de la dysautonomie en tant que facteur commun de vulnérabilité derrière l'extrême variabilité des différentes expressions des TSS semble prometteuse. Dans ce cadre, différents degrés de vulnérabilité pourraient être attendus au regard des profils autonomiques. Il serait donc pertinent d'identifier les sous-groupes de patients présentant une dysautonomie (pour revue, Tak & Rosmalen, 2010) ce qui pourrait offrir une lecture supplémentaire



du trouble et aider à déchiffrer sa pathophysiologie complexe. L'identification de profils autonomiques pourrait, par ailleurs, permettre une sous classification plus spécifique des TSS avec pour objectif la mise en place de stratégies de traitement plus adéquates respectant davantage les variabilités inter-individuelles. Cela est d'autant plus pertinent que caractériser le SNA des patients permettrait potentiellement d'identifier les plus vulnérables et les plus susceptibles de développer des formes chroniques et sévères du trouble. Par exemple, une étude estime qu'une vmVFC élevée est un prédicteur de bonne qualité de vie liée à la santé chez les patients somatiseurs (Kanbara *et al.*, 2021).

Pris dans leur ensemble, ces apports nous conduisent à supposer que l'investigation et la caractérisation de l'état fonctionnel du SNA dans les TSS est une piste pertinente. D'autant plus que les données disponibles dans la littérature concernant l'exploration des endophénotypes neurovégétatifs dans différentes expressions des TSS sont rares. Des études supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer la plausibilité de ces endophénotypes autonomiques, ceci dans une perspective de sous-classification des TSS afin de compléter les systèmes de classification standards reposant majoritairement sur les symptômes. Il apparaît également pertinent d'explorer ces profils au regard de certains événements de vie, tels que les événements stressants précoces, ayant pu contribuer au dérèglement des systèmes neurobiologiques du stress dont le SNA. Finalement, étant donné le rôle central du SNA dans l'homéostasie physiologique mais aussi cognitivo-émotionnelle, il serait intéressant d'examiner si la détresse psychologique associée à ces pathologies est dépendante de l'état fonctionnel de cet axe nerveux. Pour répondre à ces questionnements, deux types de TSS avec des expressions symptomatiques différentes ont été étudiés dans ce travail de thèse : le SII, un trouble à expression périphérique et les CNEP, un trouble à expression centrale.

### **Synthèse du chapitre 2 :**

Ce second chapitre visait à caractériser les activités sympathiques et parasympathiques vagues du système nerveux autonome, comme des ressources physiologiques adaptatives et dynamiques sous-jacentes à l'autorégulation globale de l'organisme, indispensable à l'homéostasie et à l'adaptation. Ce système nerveux autonome, engagé dans la régulation neurophysiologique et cognitivo-émotionnelle, est le médiateur principal de l'axe cerveau-viscères et un acteur clé de l'adaptation au stress. Conceptuellement, la nature bio-psychosociale d'un individu s'exprime de manière particulièrement saillante au travers du fonctionnement du système nerveux autonome. Au cours de ce chapitre, nous avons pu voir que cette unité fonctionnelle sert à ajuster avec souplesse les activations physiologiques et les dépenses énergétiques en fonction de l'évolution des exigences de la situation ; et que celle-ci, par son intégration au réseau central autonome est également fortement impliquée dans les processus de régulation cognitivo-émotionnelle. Finalement, au regard du rôle prépondérant du système nerveux autonome dans divers mécanismes régulateurs, des dérégulations autonomiques (systèmes sympathique/parasympathique déséquilibrés) ont été observées dans divers troubles physiques et mentaux. Dans ce cadre, et au regard des différents arguments développés dans ce chapitre, l'investigation et la caractérisation de l'état autonome fonctionnel dans les troubles à symptomatologie somatique sont pertinentes dans la mesure où ces troubles sont caractérisés par des atteintes multiniveaux, neurophysiologiques et cognitivo-émotionnelles, ce d'autant plus qu'ils sont considérés comme liés au stress. Des données théoriques et empiriques en faveur du rôle du système nerveux autonome dans l'étiopathogénie des troubles à symptomatologie somatique sont présentées. De plus, la piste de l'exploration des endophénotypes autonomiques fonctionnels en lien avec certains facteurs psychologiques (traumatismes par exemple) est discutée comme élément de vulnérabilité. Pour répondre à ces questionnements, deux types de troubles à symptomatologie somatique avec des expressions symptomatiques différentes seront étudiés dans le prochain chapitre : le syndrome de l'intestin irritable, un trouble à expression périphérique, et les crises non épileptiques psychogènes, un trouble à expression centrale.

## CHAPITRE 3

### *Poids de la dysautonomie dans le syndrome de l'intestin irritable et les crises non épileptiques psychogènes*

Le syndrome de l'intestin irritable et les crises non épileptiques psychogènes sont deux troubles à symptomatologie somatique, pour lesquels la dysautonomie pourrait être un mécanisme physiopathologique commun malgré une sémiologie très distincte. Ce chapitre vise dans un premier temps à présenter le syndrome de l'intestin irritable et les crises non épileptiques psychogènes, ainsi que leurs spécificités. Les essais cliniques menés dans le cadre de ce travail de thèse ont été réalisés auprès de ces deux populations. Nous mentionnons que pour certains aspects génériques, une description large et détaillée des troubles à symptomatologie somatique comprenant le syndrome de l'intestin irritable et l'épilepsie psychogène est disponible dans le chapitre 1 du manuscrit. En effet, plusieurs éléments sont communs concernant les comorbidités et le retentissement fonctionnel, les facteurs étiopathologiques, et les modèles théoriques explicatifs. Ainsi, la plupart des informations explicitées dans le chapitre 1 sont valables pour les deux pathologies introduites dans ce chapitre 3. Au sein du présent chapitre, nous abordons plus particulièrement les travaux qui ont caractérisé le fonctionnement autonome dans ces pathologies en proposant finalement une discussion quant à la piste des endophénotypes autonomiques fonctionnels au sein de ces deux troubles.

#### 1. Le syndrome de l'intestin irritable



##### 1.1. Définition, épistémologie et étiopathologie

Le SII également appelé syndrome du côlon irritable ou colopathie fonctionnelle est l'un des troubles gastro-intestinaux fonctionnels le plus fréquent (Soares, 2014), représentant l'un des premiers motifs de consultation en gastroentérologie (Duboc *et al.*, 2016). Celui-ci est caractérisé par des douleurs abdominales chroniques associées à la modification du transit intestinal et à une modification de la fréquence et/ou de la consistance des selles. Un ballonnement et/ou une distension abdominale sont également fréquemment rapportés (Lacy *et al.*, 2016; Longstreth *et al.*, 2006). Comme nous l'avons explicité dans le premier chapitre de ce manuscrit, le SII est non imputable à une cause organique spécifique. Ce syndrome repose depuis 2016 sur les critères de diagnostic du Rome IV (voir Figure 3.1) (Drossman & Hasler, 2016). Il existe quatre sous-types : le SII avec constipation, le SII avec diarrhée, le SII mixte et le SII non classé, qui se définissent selon la consistance des selles évaluée grâce à l'échelle de Bristol (S. J. Lewis & Heaton, 1997).



**Figure 3.1**

Critères de Rome IV pour le diagnostic du SII et de ses sous-types.

Sous-types	Consistance des selles en % de temps dans la journée			
	Type 1 & 2 (Bristol)		Type 6 & 7 (Bristol)	
	Type 1	Type 2	Type 6	Type 7
<b>SII à prédominance constipation</b>				
	> 25% du temps		< 25 % du temps	
<b>SII à prédominance diarrhéique</b>	< 25 % du temps		> 25 % du temps	
<b>SII mixte</b>	+ de 25 % du temps		+ de 25 % du temps	
<b>SII non classifié</b>	Les critères du SII sont remplis mais les habitudes intestinales ne peuvent être classées avec précision dans l'un des trois sous-types ci-dessus.			

*Note.* Douleurs abdominales récurrentes, au moins 1 jour/semaine au cours des 3 derniers mois, associées à au moins deux des critères suivants : liées à la défécation, associées à un changement de fréquence des selles, associées à un changement de la consistance des selles ; avec apparition des symptômes au moins 6 mois avant le diagnostic.

Une étude épidémiologique menée sur 73 076 sujets sur six continents estime, en se basant sur les critères du Rome III et IV, une prévalence du SII de 4.1 % (Sperber *et al.*, 2021), avec une prédominance du trouble chez les femmes (Sperber *et al.*, 2021). Nous notons que dans ce trouble, le diagnostic vise dans un premier temps à exclure certains diagnostics différentiels comme la maladie cœliaque ou une intolérance au lactose (Coffin, 2009). Un pic tardif de diagnostic est estimé autour de 39 ans (Clevers *et al.*, 2018). Le SII est présent dans tous les groupes d'âge, y compris chez les enfants (Hyams *et al.*, 2020). Comme pour les autres TSS, l'évolution de la maladie est fluctuante (pour revue, Card *et al.*, 2014; Mearin *et al.*, 2004), chronique, et récurrente. Un an après le diagnostic initial, 30 à 45 % des patients connaissent des périodes prolongées sans symptômes. Après dix ans, 50 à 70 % des patients signalent des symptômes persistants (pour revue, Card *et al.*, 2014; Ford *et al.*, 2008).

Outre les symptômes digestifs relatifs aux critères diagnostiques, des manifestations extradigestives physiques et mentales sont également fréquemment rapportées (pour revue, Shiha & Aziz, 2021). Des travaux suggèrent une co-occurrence importante de lombalgies, troubles urinaires, céphalées, troubles du sommeil, asthénie, et de symptômes musculosquelettiques (Clevers *et al.*, 2018). Les comorbidités fonctionnelles les plus fréquemment rencontrées dans le SII sont respectivement : la fibromyalgie (33 %), le syndrome de fatigue chronique (14 %) et les douleurs pelviennes chroniques (40 à 60 %) (pour revues, Mathieu, 2009; Whitehead *et al.*, 2002). Le SII est aussi régulièrement comorbide à d'autres troubles digestifs fonctionnels sans origine organique identifiée (*e.g.*, dyspepsie) (pour revue, Cremonini & Talley, 2004), mais aussi organiques (*e.g.*, maladies inflammatoires chroniques intestinales) (pour méta-analyse, Halpin & Ford, 2012). De plus, comme nous l'avons évoqué dans le premier chapitre, ces troubles sont couramment accompagnés de comorbidités psychiatriques (pour méta-analyse, Fond *et al.*, 2014). Une méta-analyse de 2019 constate une prévalence de 39.1 % de symptômes anxieux et de 23 % de troubles anxieux, ainsi qu'une prévalence de 28.8 % de symptomatologie dépressive et de 23.3 % de trouble

dépressifs, dans cette population (Zamani *et al.*, 2019). Une faible qualité de vie et des visites plus fréquentes chez le médecin sont mises en évidence (pour méta-analyse, Cassar *et al.*, 2020; Sabaté *et al.*, 2020; Sperber *et al.*, 2021). Une détérioration intéroceptive (Fournier *et al.*, 2020) ainsi que des niveaux élevés d'alexithymie (Bogut *et al.*, 2022; Fournier *et al.*, 2020; Porcelli *et al.*, 1999) et de neuroticisme (Tkalčić *et al.*, 2010) ont également été identifiés.

De nouveau, ces tableaux cliniques hétérogènes soulignent le caractère protéiforme du SII. Ce dernier est donc considéré actuellement comme une pathologie de l'axe cerveau-intestin idiopathique avec de multiples étiologies biopsychosociales (Bonaz & Pellissier, 2013; Hungin *et al.*, 2015; Mulak & Bonaz, 2004; Pawlik & Tarasiuk, 2020). Pour la description des différents facteurs étiopathologiques, nous avons déjà présenté un ensemble d'études portant sur le SII au cours du premier chapitre de la partie théorique (voir chapitre 1, partie 2). Nous mentionnons néanmoins ci-dessous quelques facteurs dont les implications sont classiquement discutées dans la littérature sur ce TSS. En particulier, les facteurs biologiques de type infectieux ont été très étudiés. Des données estiment l'existence d'un SII post-infectieux chez 11.5 % (Ghoshal, 2022) et jusqu'à 21.1 % des patients selon une méta-analyse récente (Saha *et al.*, 2022). En ce sens, plusieurs auteurs défendent l'intérêt d'une restructuration nosologique de ce trouble avec la prise en considération de l'existence d'un SII post-infectieux dont l'étiologie serait organique (Barbara *et al.*, 2019; Ghoshal, 2022; Porter *et al.*, 2008; Saha *et al.*, 2022). Ces travaux sont en faveur de l'hypothèse récente *the biology first hypothesis* (Enck & Mazurak, 2018) pour certains types de SII (voir chapitre 1, partie 3.3). Un second facteur particulièrement saillant dans la littérature sur les facteurs étiologiques du SII concerne l'hypothèse de l'hypersensibilité viscérale (Azpiroz *et al.*, 2007; Barbara *et al.*, 2004; Mertz *et al.*, 1995). Une inflammation de bas grade de la muqueuse intestinale, un dérèglement des systèmes immunitaire et endocrinien, et une dysbiose associée à l'augmentation de la perméabilité intestinale ont été incriminés (Gilet *et al.*, 2014; pour revue, Mayer *et al.*, 2023; Öhman & Simrén, 2013; Wouters *et al.*, 2016); ceci, reflétant un dérèglement diffus de l'axe cerveau-intestin en lien avec une dérégulation des systèmes neurobiologiques du stress. Une sensibilité viscérale accrue étant observée chez seulement 30 à 60 % des patients, des travaux suggèrent l'existence de deux profils : hypersensible et normo-sensible (Azpiroz *et al.*, 2007; Barbara *et al.*, 2011). Ces derniers éléments sont d'ailleurs à mettre au regard des travaux que nous avons évoqués précédemment envisageant, de la même manière, l'existence d'un profil dysautonomique et d'un profil normo-autonomique dans les TSS (voir chapitre 2, partie 3.4). Également, cela est en faveur de l'intérêt d'un phénotypage supplémentaire au phénotypage classique sémiologique. Finalement, même si les travaux sur le SII se sont majoritairement centrés sur les facteurs étiologiques biologiques, un pan de la littérature tend désormais à reconnaître l'implication des facteurs psychosociaux dans l'étiologie du trouble. Par exemple, une étude a montré que 75 % des 148 patients atteints du SII signalaient des expériences de stress précoces, contre 58 % des 154 témoins sains (S. H. Park *et al.*, 2016). Pareillement, Bradford et collaborateurs (2012) ont observé une prévalence supérieure d'abus sexuels (31.2 % contre 17.9 %) et d'abus émotionnels (54.9 % contre 27 %) évaluée chez 294 patients comparativement à 435 témoins. Ces résultats sont étayés par d'autres études (Berens *et al.*, 2020; Bradford *et al.*, 2012; pour revue, Drossman, 1995; Halland *et al.*, 2014; Ilnyckyj & Bernstein, 2002). Une méta-analyse récente a révélé un lien significatif entre les expériences de stress précoces et le SII mais seulement chez les femmes ; néanmoins une grande hétérogénéité a été mise en évidence (Joshee *et al.*, 2022). Certains travaux soutiennent également que le TSPT est associé à une probabilité accrue de développer un SII (pour méta-analyse, Ng *et al.*, 2019) ce qui est en faveur de l'implication des facteurs traumatiques dans l'étiologie du SII et plus globalement du modèle

biopsychosocial. De nouveau, ces facteurs sont à mettre en lien avec les facteurs biologiques (voir chapitre 1, partie 3.4), et ce d'autant plus que le modèle animal du stress néonatal a été proposé comme modèle de dysfonctionnement de l'axe cerveau-intestin dans le SII (O'Mahony *et al.*, 2011). Le stress néonatal est capable de modifier la plasticité neuronale intracérébrale entraînant une hyperactivité du système HHS (corticotrope) et une dysautonomie, favorisant le déclenchement de troubles gastro-intestinaux chez la souris (Fuentes *et al.*, 2016; Pellissier & Bonaz, 2017; Van Oudenhove *et al.*, 2016).

Ainsi, selon cette conceptualisation, les symptômes du SII sont appréhendés comme des manifestations cliniques d'une « mauvaise communication » cerveau-intestin (Fichna & Storr, 2012; Mulak & Bonaz, 2004; Pawlik & Tarasiuk, 2020) en lien avec des facteurs biopsychosociaux (Van Oudenhove *et al.*, 2016). Dans ce cadre, comme nous l'avons souligné à plusieurs reprises dans ce manuscrit, un système particulièrement intéressant à examiner est le SNA, principal médiateur de ce réseau de communication bidirectionnelle, qui semble constituer un candidat prometteur pour une meilleure compréhension de la physiopathologie du SII. Un SNA perturbé pourrait favoriser l'émergence de certains symptômes et/ou à minima constituer un facteur aggravant. Ce système est d'autant plus intéressant que nous savons désormais qu'il peut être perturbé par des facteurs de stress psycho-sociaux (*e.g.*, stress précoces) et physiques (*e.g.*, infections) (voir chapitre 1, partie 3.4).

## 1.2. Dysautonomie dans le syndrome de l'intestin irritable

Comme explicité à la fin du second chapitre, un ensemble de preuves empiriques est en faveur de l'existence d'un dysfonctionnement autonome chez les patients atteints du SII (voir chapitre 2, partie 3.3). Une méta-analyse récente montre une vmVFC tonique plus faible (HF et RMSSD au repos) chez des patients SII comparativement à des témoins sains (Sadowski *et al.*, 2021). Ces résultats vont dans le sens de résultats antérieurs (pour méta-analyse, Liu *et al.*, 2013; pour revue, Salvioli *et al.*, 2015; pour méta-analyse, Ying-Chih *et al.*, 2020). Une étude confirme en outre que l'altération vagale est bien fonctionnelle et non morphologique en montrant qu'il n'existe pas de différence anatomique entre le nerf vague de sujets SII et celui de témoins sains (Ozcaglayan *et al.*, 2020). Les patients atteints du SII présenteraient également une augmentation de l'activité sympatho-cholinergique (Martínez-Martínez *et al.*, 2014; Orr *et al.*, 2000) et sympatho-adrénergique (taux plus élevés de catécholamines plasmatiques) en comparaison à des individus sains (Mazur *et al.*, 2012). En accord avec l'existence de perturbations autonomes dans le SII, des travaux évaluant l'intégrité du RAC ont rapporté des altérations fonctionnelles du CPF médian, de l'amygdale, et du cortex cingulaire antérieur (Aizawa *et al.*, 2012; pour méta-analyse, Tillisch *et al.*, 2011).

Néanmoins, si certaines études ont constaté une réduction de la vmVFC chez ces patients par rapport aux témoins sains, d'autres ne l'ont pas observée (Elsenbruch *et al.*, 2001; Fournier *et al.*, 2018; pour revue, Martínez-Martínez *et al.*, 2014; Tousignant-Laflamme *et al.*, 2006). De la même manière, une hyperactivation sympathique n'est pas systématiquement retrouvée (Spetalen *et al.*, 2008). C'est pourquoi, au regard de la théorie du réservoir vagal (voir chapitre 2, partie 2.2.3), des auteurs proposent que des mesures phasiques du SNA sont plus sensibles à l'observation de dysrégulations autonomiques dans les TSS (W.-L. Huang *et al.*, 2019). Même si les données concernant la flexibilité du SNA sont plus rares dans la littérature, des études sont en faveur d'une réactivité « atypique » dans le SII (pour méta-analyse, Ying-Chih *et al.*, 2020). Par exemple, pendant une tâche de stress physique (*e.g.*, *cold stress*), une réactivité vagale plus importante est observée chez les patients en comparaison à un groupe de sujets sains (Punjabati *et al.*, 2000). Les mêmes résultats ont été retrouvés en population pédiatrique

pendant le réflexe orthostatique (Semen *et al.*, 2023). D'autres études indiquent, au contraire, une réactivité vagale atténuée (van Orshoven *et al.*, 2006). Il est important de mentionner qu'il n'existe actuellement pas de normes afin de déterminer ce qu'est un « bon » retrait vagal en termes d'intensité, rendant complexe l'interprétation des profils rapportés dans les différentes études. Par ailleurs, le type de tâche employé dans ces études semble être à l'origine de différences importantes dans les effets rapportés. Ainsi, plusieurs études utilisant des tâches de stress mental (*e.g.*, Stroop) ne rapportent aucun retrait vagal (Elsenbruch *et al.*, 2001; Walker *et al.*, 2017) alors qu'un retrait vagal est présent chez les patients, mais pas chez les témoins, en utilisant une tâche de réactivité émotionnelle modérée (*e.g.*, visionnage d'un film de peur) (Fournier *et al.*, 2018). De plus, une étude chez les adolescents semble suggérer des différences en termes de régulation vagale selon le type de manifestations intestinales (Kolacz *et al.*, 2021a). Une récente revue systématique conclut, pour ce qui est de la réactivité physiologique, qu'un défaut de la flexibilité autonome est plausible mais que les preuves empiriques sont manquantes afin de pouvoir confirmer cette hypothèse (pour revue, Schaper & Stengel, 2022). Pour finir, les données concernant l'activité sympathique vont dans le même sens dans la mesure où certains travaux ne relèvent aucune différence d'activation au cours de différents types de tâches de stress (Phillips *et al.*, 2014; Punyabati *et al.*, 2000; Spetalen *et al.*, 2008; Tousignant-Laflamme *et al.*, 2006), alors que d'autres révèlent des différences (Herrero *et al.*, 2020; Spaziani *et al.*, 2008; Tanaka *et al.*, 2008; Walter *et al.*, 2007). Au regard de ces résultats hétérogènes, ce travail de thèse vise à étayer les précédents résultats en examinant le fonctionnement autonome au travers des mesures au repos mais également lorsque le SNA est mobilisé (flexibilité) et ce, à l'aide de plusieurs indicateurs. En effet, l'étude combinée de plusieurs indicateurs physiologiques (parasympathique vagal, sympathique cholinergique et adrénergique), moins systématique dans la littérature, semble appropriée afin de caractériser plus intégralement le fonctionnement du SNA.

Ainsi, les différents constats de la littérature concernant le SII semblent mitigés concernant l'existence d'une dysautonomie dans ces troubles. En outre, afin d'examiner la plausibilité de cette dysautonomie dans plusieurs TSS, nous avons évalué la dysautonomie dans un autre TSS à expression centrale : les CNEP.

## 2. Les crises non épileptiques psychogènes

### 2.1. Définition, épistémologie et étiopathologie

Les CNEP sont des manifestations cliniques transitoires épileptiformes, qui ne sont pourtant pas associées à une décharge neuronale critique. Celles-ci sont caractérisées comme un phénomène dissociatif aigu, intense, et limité dans le temps, associé à des perturbations du fonctionnement moteur, sensoriel, autonome et/ou cognitivo-émotionnel, pouvant être déclenché par des stimuli internes ou externes (R. J. Brown & Reuber, 2016; Reuber *et al.*, 2002; Reuber & Elger, 2003). Les CNEP constituent le trouble neurologique fonctionnel le plus fréquent (Baslet *et al.*, 2021). Trois catégories cliniques sont décrites : crises hyperkinétiques, crises catatoniques, et crises absences avec perte de connaissance (pour revue, Reuber & Elger, 2003). Le diagnostic repose principalement sur un diagnostic différentiel de crises épileptiques avec un examen par vidéo-EEG. Toutefois, différentes combinaisons de données électrophysiologiques et cliniques sont nécessaires afin d'établir un diagnostic correct des CNEP selon des recommandations internationales (Asadi-Pooya *et al.*, 2017; Baslet *et al.*, 2021; LaFrance, Baker, *et al.*, 2013). Une symptomatologie commune à l'épilepsie organique est rapportée: ouverture des yeux, blessures et chutes, miction et morsures de la langue (pour revue, Auxéméry *et al.*, 2011; Reuber & Elger, 2003).

Les rares données épidémiologiques disponibles indiquent des prévalences allant de 10.6/100 000 habitants en Norvège (Villagrán *et al.*, 2021) jusqu'à 108.5/100 000 habitants aux USA (Asadi-Pooya, 2021). Parmi les patients adressés aux centres ambulatoires d'épilepsie, 5 à 15 % souffriraient de CNEP (Benbadis & Allen Hauser, 2000; J.P. Szaflarski *et al.*, 2000). Un âge médian d'apparition du trouble de 28 ans (âge modal de 19 ans) et une prédominance féminine sont mis en évidence (L. H. Goldstein *et al.*, 2019). Le trouble peut toutefois apparaître durant l'enfance et plus tard dans la vie (Behrouz *et al.*, 2006; Sawchuk *et al.*, 2020). Dans une étude sociodémographique récente, malgré une durée médiane de trois ans, les auteurs indiquent une grande variabilité quant à la durée de la maladie. Ainsi, 7.3 % des patients (N = 698 patients) présentaient des CNEP depuis plus de 20 ans ce qui témoigne de la possibilité d'une chronicisation de la pathologie (L. H. Goldstein *et al.*, 2019). Il est important de souligner que le retard dans le diagnostic des CNEP représente un problème majeur en terme de coût de santé (Peköz *et al.*, 2022), en raison notamment des traitements pharmaceutiques prescrits pour une épilepsie organique présumée avec des risques iatrogènes élevés (Reuber *et al.*, 2004).

De la même manière que dans le SII et que les TSS en général, les comorbidités physiques et psychiatriques sont fréquentes (Asadi-Pooya & Homayoun, 2020; pour revue, Gasparini *et al.*, 2019; Green *et al.*, 2017; Rady *et al.*, 2021). Un taux plus important de troubles somatoformes (fibromyalgie, syndrome de fatigue chronique, céphalées et SII) a été retrouvé chez les patients CNEP, comparativement à des témoins épileptiques (Dixit *et al.*, 2013). Les CNEP sont également très fréquemment comorbides à des troubles neurologiques organiques, en particulier l'épilepsie organique (pour revue, Reuber *et al.*, 2003). Concernant les comorbidités psychiatriques, une revue estime une prévalence plus importante de TSPT, de dépression, d'anxiété et de troubles de la personnalité chez les patients CNEP comparativement à des patients épileptiques (Diprose *et al.*, 2016), ce qui est concordant avec des travaux plus récents (A. D. Wang *et al.*, 2019). Une méta-analyse révèle ainsi plus de troubles dépressifs chez ces patients (Walsh *et al.*, 2018). Même si la littérature s'est beaucoup focalisée sur la comparaison des patients CNEP versus épileptiques, les mêmes constats sont observés par rapport à des sujets sains (Mökleby *et al.*, 2002). Finalement, comme dans le SII, des niveaux plus élevés d'alexithymie (pour revue, Sequeira & Silva, 2019) et, de manière générale, de troubles du traitement des émotions sont spécifiquement rapportés dans cette population (Krámská *et al.*, 2020; Novakova *et al.*, 2015; Urbanek *et al.*, 2014).

De la même manière que pour les autres formes de TSS, une grande complexité est retrouvée dans les CNEP avec des profils de patients hétérogènes. Cette maladie est considérée comme une maladie neuropsychiatrique biopsychosociale (Baslet *et al.*, 2016; R. J. Brown & Reuber, 2016; Perez & LaFrance, 2016; Reuber, 2009). De la même manière que nous l'avons fait pour le SII, nous vous présenterons, dans cette partie, uniquement les facteurs étiologiques les plus cités (pour revue, Ganju & India, 2019). Pour plus de précisions, voir la seconde partie du premier chapitre ([voir chapitre 1, partie 2](#)). Tout d'abord, certains auteurs suggèrent une étiologie distincte entre les CNEP avec et sans antécédents d'épilepsie (Wissel *et al.*, 2016). Dans une étude portant sur 698 patients CNEP, 27 % présentaient des antécédents d'épilepsie (L. H. Goldstein *et al.*, 2019). Les traumatismes crâniens sont également reconnus comme facteur de risque (LaFrance, DeLuca, *et al.*, 2013). Ces données sont en faveur de la piste organique biologique pour certaines CNEP, comme cela été proposé avec le SII post-infectieux ([voir chapitre 3, partie 1.1](#)). Pour terminer, un autre facteur central dans la littérature et reconnu depuis des décennies dans le CNEP est de nouveau le facteur d'expériences de stress et/ou de traumatismes (pour chapitre, Bowman, 2018). Un grand nombre de travaux empiriques et théoriques suggère d'ailleurs l'existence d'un sous type de CNEP post traumatiques (Brown *et al.*, 2011; pour revue, Ganju & India, 2019; Gerhardt *et al.*, 2020). Une méta-



analyse indique une fréquence significativement supérieure des facteurs de stress précoces et à l'âge adulte chez les patients souffrant de troubles neurologiques fonctionnels en comparaison à des témoins sains, avec les fréquences les plus fortes retrouvées pour la négligence émotionnelle dans l'enfance (49 % contre 20 %), puis pour les abus sexuels (30 % contre 12 %) et/ou physiques (30 % contre 12 %) (Ludwig *et al.*, 2018a). Un constat similaire a été réalisé par rapport aux patients épileptiques (Myers *et al.*, 2019). Toutefois, les patients CNEP rapportent plus d'abus émotionnels, de négligences émotionnelles, d'abus physiques, d'abus sexuels et de négligences physiques dans leur enfance que les patients épileptiques (Yang *et al.*, 2023). Les taux de TSPT sont également particulièrement élevés dans cette population CNEP avec 60.7 % des personnes souffrant de troubles neurologiques fonctionnels qui présenteraient des symptômes du TSPT (Gray *et al.*, 2020). Des taux inférieurs sont retrouvés chez les patients CNEP avec une épilepsie comorbide (Labudda *et al.*, 2018). Certains auteurs proposent même que les CNEP sont une expression du TSPT (Fizzman *et al.*, 2004). Ces travaux sont en faveur de l'implication des facteurs traumatiques dans l'étiologie de certaines CNEP, et sont mettre au regard des arguments développés précédemment (voir chapitre 1, partie 3.4). Les antécédents traumatiques ne sont pas pour autant présents chez l'ensemble des patients ce qui suggère encore l'existence de différents sous-groupes de patients plus ou moins vulnérables, dont la caractérisation plus précise permettrait vraisemblablement d'optimiser les prises en charge. Des auteurs proposent que chez les patients rapportant un traumatisme, la psychopathologie associée soit plus sévère (Boesten *et al.*, 2019) et que la gravité de la symptomatologie neurologique fonctionnelle soit dépendante de l'ampleur des traumatismes (Selkirk *et al.*, 2008; Spinhoven *et al.*, 2004). Cette hypothèse renvoie à la nécessité d'un phénotypage plus spécifique de ces troubles. Les dernières recommandations en termes de traitement des CNEP souligne d'ailleurs la nécessité de rechercher des facteurs traumatiques dans cette population (pour revue, Lopez & LaFrance, 2022).

Pour les mêmes raisons que dans le SII, les données théoriques et empiriques concernant les CNEP, en particulier celles leur conférant une possible origine traumatique et suggérant l'intérêt d'un phénotypage supplémentaire allant au-delà d'une simple classification basée sur la sémiologie, nous ont poussé à évaluer le fonctionnement du SNA dans ce TSS.

## 2.2. Dysautonomie dans les crises non épileptiques psychogènes

La majorité de travaux évaluant le SNA dans les CNEP ont envisagé son utilisation comme biomarqueur pour distinguer les patients souffrant de CNEP des patients épileptiques en mesurant la VFC en périodes pré-ictale, ictale et post-ictale, mais les résultats de ces recherches sont mitigés (Ponnusamy *et al.*, 2012; Reinsberger *et al.*, 2015; pour revue, Sundararajan *et al.*, 2016; van der Kruijs *et al.*, 2016). Finalement, peu de travaux se sont intéressés à la mesure du SNA au repos pendant les périodes inter-ictales. Des études suggèrent une vmVFC abaissée (RMSSD, HF) chez les patients avec CNEP comparativement à des témoins sains (Bakvis *et al.*, 2009; Ponnusamy *et al.*, 2011), ce qui est retrouvé en population clinique pédiatrique (Kozłowska *et al.*, 2015). D'autres études portant sur l'activité sympatho-cholinergique indiquent également une AED tonique plus faible chez les patients CNEP comparativement à des sujets témoins sains (Herrero *et al.*, 2020). Finalement, une récente revue faisant état des travaux évaluant les systèmes neurobiologiques du stress dans les troubles neurologiques fonctionnels estime qu'il est à ce jour impossible d'affirmer ou d'infirmer l'hypothèse d'un déséquilibre sympatho-vagal dans ces troubles. Un constat de cette revue est que les études sur le SNA sont trop rares et trop hétérogènes quant à leurs méthodologies (pour revue, Paredes-Echeverri *et al.*, 2022).

Concernant les données phasiques en réactivité à une situation, à notre connaissance, seulement quelques études ont évalué la flexibilité autonome vagale au cours d'une tâche. Parmi celles-ci, une étude pilote montre que pendant une tâche de rappel d'un évènement positif, un retrait vagal est observé dans le groupe de patients CNEP, mais aussi celui des sujets sains avec un score de symptomatologie de TSPT élevé, ceci comparativement à un groupe de sujets sains avec un faible score de symptomatologie TSPT (Roberts *et al.*, 2020). Concernant la branche sympathique, une étude semble indiquer une hypoactivation sympatho-cholinergique pendant des tâches de réactivité émotionnelle (Herrero *et al.*, 2020), mais Paredes et collaborateurs soulignent de nouveau des résultats mixtes (pour revue, Paredes-Echeverri *et al.*, 2022).

En somme, très peu de résultats sont disponibles dans la littérature scientifique concernant l'activité autonome dans les CNEP. Toutefois, les derniers travaux admettent la nécessité de poursuivre la recherche dans l'évaluation des systèmes neurobiologiques du stress dans les CNEP (pour revue, Paredes-Echeverri *et al.*, 2022), ceci au regard de la forte prévalence des expériences de stress précoce dans cette population. Ceci est d'autant plus pertinent que des données qualitatives cliniques rapportent que le stress aigu est très fréquemment un facteur déclencheur de la crise et que des manifestations périphériques sont souvent rapportées comme des phénomènes prémonitoires ou ictaux (pour revue, Ganju & India, 2019; Rawlings & Reuber, 2016).

En résumé de cette seconde partie, plusieurs travaux sont en faveur de l'existence d'une dysautonomie dans le SII et les CNEP et ce, malgré des manifestations symptomatologiques principalement périphériques pour le premier et centrales pour le second. Cependant, pris ensemble, les résultats dressent un tableau inconsistant de l'existence d'une dysautonomie dans ces TSS et des études supplémentaires sont nécessaires pour étayer ces résultats. En effet, les preuves actuelles sont insuffisantes et trop hétérogènes selon les dernières revues de la littérature concernant le SII (Ali & Chen, 2023; Schaper & Stengel, 2022) ou les CNEP (Asadi-Pooya, 2020; Paredes-Echeverri *et al.*, 2022). Plusieurs auteurs soulignent un trop petit nombre d'études qui fournissent des données utilisables et une trop grande hétérogénéité méthodologique dans les études sur le SNA (pour revue, Sadowski *et al.*, 2021). D'autant plus que l'interprétation des indicateurs utilisés est souvent erronée et que trop peu d'études utilisent conjointement des paramètres temporels et fréquentiels pour l'évaluation autonome. D'autres travaux récents suggèrent également la nécessité de poursuivre la recherche sur les aspects phasiques du SNA (Kolacz *et al.*, 2021b). En effet, même si les résultats rapportés dans la littérature sont non consensuels, ceux-ci soulignent l'importance de la recherche d'un phénotypage et d'un sous-typage minutieux des patients, ainsi que la nécessité d'analyser de grands groupes de patients et des sous-groupes distincts. Dans ce cadre, l'identification de phénotypes « fonctionnels » et « dysfonctionnels » dans ces pathologies pourrait constituer une piste particulièrement intéressante pour une meilleure compréhension du trouble. Cela d'autant plus qu'un phénotypage « fonctionnel » plus spécifique pourrait également permettre d'adopter des stratégies de soins plus individualisées. Dans cette lignée, la recherche sur les profils autonomiques fonctionnels semble particulièrement pertinente.



### 3. Piste des endophénotypes autonomiques dans le syndrome de l'intestin irritable et les crises non épileptiques psychogènes

La piste de l'existence de deux profils autonomiques fonctionnels : dysautonomique et normo-autonomique dans le domaine des TSS est récente. Par conséquent, très peu de travaux empiriques ont testé cette hypothèse. Toutefois, compte tenu de l'hétérogénéité des résultats rapportés quant à l'existence d'une dysautonomie au sein d'un même TSS et dans différentes expressions des TSS, comme nous l'avons illustré concernant le SII et les CNEP, cette piste est plausible et mérite d'être investiguée. Cela est d'autant plus pertinent que celle-ci permettrait d'identifier des profils individuels plus spécifiques et potentiellement intéressants dans l'objectif de stratégies de soins plus individualisées. De plus, au regard d'une littérature plus consistante et conséquente concernant l'existence d'un profil hypersensible et normo-sensible dans le SII (voir chapitre 3, partie 1.1), nous pourrions envisager l'existence d'une même différenciation concernant le fonctionnement autonome dans ces troubles.

Tout d'abord, une revue de la littérature a constaté qu'en divisant des échantillons de patients SII en fonction de leurs symptômes intestinaux prédominants, de la sévérité de l'évolution clinique, et de la présence de comorbidités psychiatriques, les altérations autonomiques étaient différentes dans les sous-groupes (Mazurak *et al.*, 2012). Notamment, les patients souffrant d'un SII à dominance de constipation et ceux souffrant d'un SII diarrhéique présentaient des profils autonomiques distincts en faveur d'une influence vagale réduite dans le type à dominance de constipation. La même tendance a été observée chez les patients souffrant de douleurs abdominales sévères par rapport aux patients souffrant de douleurs modérées, et chez les patients souffrant de dépression et d'anxiété par rapport à ceux ne présentant pas ces symptômes (Mazurak *et al.*, 2012). Pellissier et collaborateurs (2014) ont quant à eux catégorisé des patients SII en fonction de leur niveau de vmVFC (HFnu) au repos. Ils ont montré que les patients avec un tonus vagal faible avaient au repos des concentrations plasmatiques d'adrénaline significativement plus élevées que ceux avec un tonus vagal haut. Ces résultats sont en faveur de l'existence de deux profils de vmVFC qui pourraient renvoyer à des fonctionnements des systèmes neurobiologiques du stress différents. Plus récemment, des auteurs ont observé une plus grande variance dans les profils globaux de VFC de patients SII comparativement à des témoins sains (Polster *et al.*, 2018). Ils ont donc catégorisé les patients sur la base de leur VFC et ont identifié deux profils : un profil de VFC dit « non sain » (19 % des patients) et un profil de VFC dit « sain » (81 % des patients). De manière intéressante, le profil de VFC « non sain » était associé à des symptômes gastro-intestinaux plus graves (Polster *et al.*, 2018). En outre, Romigi et collaborateurs (2020) ont montré une vmVFC (RMSSD) au repos plus abaissée chez les patients CNEP comparativement aux patients CNEP avec épilepsie comorbide (Romigi *et al.*, 2020). Cette étude indiquait également une hyperactivité sympathique plus importante chez les patients CNEP sans épilepsie comorbide, mais ces résultats sont plus difficilement interprétables compte tenu que les auteurs ont utilisé uniquement l'indicateur LF comme marqueur du système sympathique (voir chapitre 2, partie 1.2.1). Des travaux (Pick *et al.*, 2018) ont aussi trouvé une réactivité émotionnelle plus élevée (forte AED phasique) dans un sous-groupe de patients CNEP qualifiés de « répondeurs autonomes » qui était associée à un jugement positif des émotions perçues. À l'inverse, des patients « non répondeurs autonomes » (faible AED phasique) percevaient les émotions plus négativement (Pick *et al.*, 2018). Certaines de ces études sont également en faveur d'une détresse psychologique plus importante chez les personnes présentant un profil « dysautonomique ». Un profil autonome dysfonctionnel était retrouvé chez les patients avec comorbidités psychiatriques dans l'étude de Mazurak et collaborateurs (2012). Ces résultats ne sont pas

surprenants compte tenu de la forte implication du SNA dans divers processus de régulation cognitivo-émotionnelle (voir chapitre 2, partie 2.2). De ce fait, nous pourrions suggérer qu'un profil dysautonomique soit associé à une plus grande vulnérabilité psychologique. Comme nous l'avons souligné à plusieurs reprises dans ce manuscrit, une dysautonomie est associée à des troubles de santé mentale et physique (voir chapitre 2, partie 3). Celle-ci est aussi associée à de faibles capacités de régulation émotionnelle (pour méta-analyse, Holzman & Bridgett, 2017; pour revue, Pinna & Edwards, 2020) et considérée comme prédicteur d'un niveau d'anxiété plus élevé (Greaves-Lord *et al.*, 2010). Plus récemment, une étude a montré que la VFC (SDNN) mesurée avant la période du COVID-19 prédisait des scores de symptomatologie de TSPT plus élevés post période pandémique (12 mois après) (Dell'Acqua *et al.*, 2022). En revanche, dans l'étude de Pellissier et collaborateurs (2014), les deux groupes de patients ne différaient pas quant à leur niveau d'anxiété et de symptomatologie dépressive.

Ainsi, même si encore très peu de travaux sont disponibles dans la littérature, l'identification de profils autonomiques fonctionnels et dysfonctionnels apparaît pertinente. Certains des résultats présentés ci-dessus semblent illustrer la présence d'une pathophysiologie pouvant être à la fois différentielle au sein d'un même TSS et commune à plusieurs types de TSS. Cette piste pourrait expliquer certains résultats divergents quant à l'existence d'une dysautonomie dans les TSS ainsi qu'une partie de la grande variabilité inter-individuelle retrouvée dans ces populations.

Finalement, au regard des différents résultats rapportés quant à l'implication du SNA dans les TSS et en sachant que ce système est le support de la régulation neurophysiologique mais également un acteur privilégié dans la régulation cognitivo-émotionnelle et l'adaptation au stress, il apparaît tout à fait pertinent de proposer des techniques thérapeutiques ciblant le SNA. En particulier, le biofeedback centré sur la VFC suscite depuis plusieurs années un certain intérêt parmi les interventions non médicamenteuses. Le dernier chapitre de cette partie théorique aura donc pour objectif de présenter cette méthode de remédiation du SNA comme piste thérapeutique d'intérêt dans la prise en charge des TSS notamment du SII et des CNEP.

**Synthèse du chapitre 3 :**

Ce troisième chapitre visait à présenter plus spécifiquement les deux troubles à symptomatologie somatique qui seront évalués dans ce travail de thèse : le syndrome de l'intestin irritable et les crises non épileptiques psychogènes. Globalement, le système neurovégétatif est une piste d'investigation pertinente pour accéder à une meilleure compréhension des mécanismes sous-tendant ces troubles et leurs différentes expressions symptomatiques. Plusieurs travaux sont en faveur de l'existence d'une dysautonomie dans ces deux pathologies et ce, malgré des manifestations symptomatologiques différentes (périphériques *versus* centrales). Toutefois, au regard des résultats hétérogènes et non consensuels mis en évidence dans la littérature, des études supplémentaires sont nécessaires notamment quant à l'évaluation de l'état phasique du système nerveux autonome dans ces troubles. En outre, ces résultats soulignent l'importance de la recherche d'un phénotypage et d'un sous-typage minutieux des patients, ainsi que la nécessité d'analyser des sous-groupes distincts. Dans cette perspective, comme nous l'avons souligné dans la dernière partie de ce chapitre, l'identification d'endophénotypes « fonctionnels » et « dysfonctionnels » dans ces pathologies pourrait constituer une piste particulièrement intéressante et expliquer, en partie, la grande variabilité inter-individuelle retrouvée dans ces populations. Par ailleurs, l'identification de profils autonomiques pourrait permettre une sous classification plus spécifique du syndrome de l'intestin irritable et des crises non épileptiques psychogènes non exclusivement basée sur les manifestations symptomatiques ; ce qui pourrait permettre d'adopter des stratégies de soins plus orientées, adaptées et individualisées. Finalement, au regard des différents résultats rapportés quant à l'implication du système nerveux autonome dans ces deux troubles, et en sachant que ce système est le support de la régulation neurophysiologique mais également un acteur privilégié dans la régulation cognitivo-émotionnelle et l'adaptation au stress, des techniques thérapeutiques ciblant le SNA apparaissent pertinentes. En particulier, le biofeedback centré sur la variabilité de fréquence cardiaque est une piste thérapeutique d'intérêt.

## CHAPITRE 4

### *Le biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque : outil thérapeutique dans les troubles à symptomatologie somatique*

Ces dernières années ont vu l'émergence de méthodes innovantes, à visées thérapeutiques, curatives, préventives ou palliatives. Parmi celles-ci, les techniques de biofeedback utilisant l'activité périphérique autonome centrées sur le contrôle de la variabilité de fréquence cardiaque ou VFC-BFB ont connu un essor important comme méthodes interventionnelles et/ou préventives non invasives. Le VFC-BFB, reposant essentiellement sur la bidirectionnalité de l'axe cœur-cerveau, permet de moduler les relations corps-cognitions en agissant directement sur le SNA, en particulier le nerf vague. Des effets bénéfiques sur la santé physique et mentale ont été observés. Au regard de ces derniers éléments, le VFC-BFB pourrait constituer une approche thérapeutique particulièrement intéressante dans les troubles à symptomatologie somatique. En effet, son application thérapeutique dans la prise en charge de ces troubles apparaît pertinente dans la mesure où ceux-ci sont considérés comme des troubles liés au stress associés à des perturbations diffuses de l'axe cerveau-viscères (dysautonomie), ainsi qu'à une détresse psychologique significative. Néanmoins, malgré l'utilisation répandue des méthodes de VFC-BFB et leur popularité grandissante, les données disponibles dans la littérature scientifique sur ces méthodes ne sont pas consensuelles et des recherches empiriques supplémentaires sont indispensables. Dans une perspective d'amélioration des bonnes pratiques cliniques, les interventions centrées sur le VFC-BFB doivent être fondées sur les principes de l'approche basée sur la preuve (*i.e.*, *Evidence-based*). Dans ce contexte, ce chapitre vise dans un premier temps à définir la technique de VFC-BFB, en particulier les mécanismes d'action sous-jacents à son efficacité en termes de santé physique et mentale. Dans un second temps, les principaux effets psychophysiologiques de cette technique dans des populations cliniques et non cliniques sont examinés, en particulier auprès de patients souffrant de troubles à symptomatologie somatique notamment du SII et de CNEP.

#### **1. Le biofeedback centré sur la variabilité de fréquence cardiaque – VFC-BFB**

##### 1.1. Définition et conceptualisation

L'essor des méthodes innovantes à visées thérapeutiques, telle que le VFC-BFB offre de véritables perspectives alternatives à des prises en charge plus lourdes des patients. Ces méthodes non médicamenteuses et non chirurgicales, complémentaires aux thérapies conventionnelles, ont reçu une série de validations cliniques et expérimentales. Des effets bénéfiques sur la santé physique mais également mentale ont été observés (pour méta-analyses, Fernández-Alvarez *et al.*, 2022; Goessl *et al.*, 2017; Lehrer, Kaur, *et al.*, 2020).

Le BioFeedBack [BFB], en partie créé par un neurophysiologiste et un mathématicien (Rosenblueth & Bigelow, 1943), est défini comme « *un groupe de procédés thérapeutiques qui utilise une instrumentation électronique ou électromécanique permettant de mesurer avec précision, traiter et représenter, sous forme digitale, une information aux propriétés renforcées, sur l'activité neuronale, neuromusculaire ou l'activité autonome des individus au moyen de signaux sonores ou optiques* » (Rémond & Rémond, 1994). Le BFB est une technique d'apprentissage à l'autorégulation d'un processus physiologique, non perçu et non contrôlé consciemment en temps habituel, ceci grâce au retour visuel, auditif et/ou tactile en direct de ce processus physiologique. Ce procédé

permet au sujet d'apprendre, via un conditionnement opérant, à contrôler une activité biologique en utilisant des moyens psychophysiologiques internes (Rémond & Rémond, 1994). Le BFB peut ainsi être décrit comme un conditionnement opérant de l'activité physiologique, par lequel le patient apprend à auto-réguler ses propres processus physiologiques via les feedbacks qu'il reçoit. Parmi les méthodes de BFB disponibles, le BFB utilisant l'activité périphérique autonome centré sur le contrôle de la VFC (VFC-BFB) est l'une des méthodes les plus couramment utilisées (pour chapitre, Swingle, 2015).

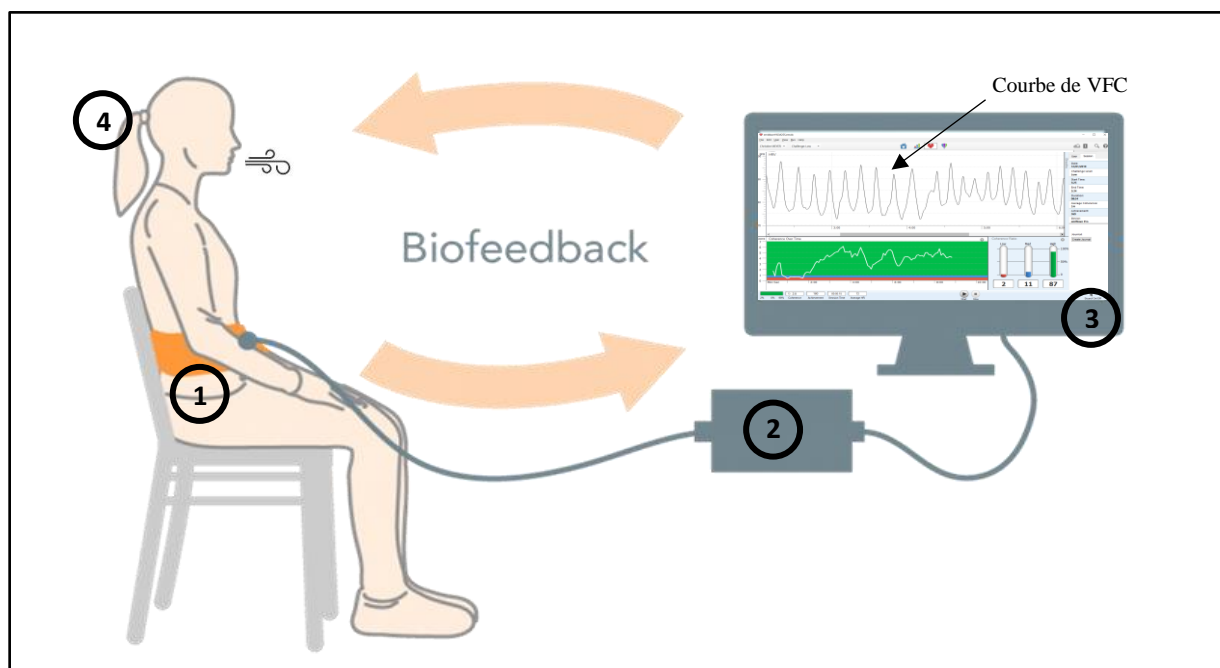
Cette méthode de rétroaction cardiaque reposant essentiellement sur la bidirectionnalité de l'axe cœur-cerveau, permet de moduler les relations corps-cognitions en agissant directement sur le SNA, en particulier le nerf vague (Lehrer *et al.*, 2006; Lehrer, 2013; Lehrer & Gevirtz, 2014; Song & Lehrer, 2003; Vaschillo *et al.*, 2002, 2006). Cette méthode centrée sur le contrôle de la vmVFC, permet d'agir sur la flexibilité du système parasympathique vagal. En effet, comme nous l'avons explicité dans le second chapitre (voir chapitre 2, partie 2.1.2), la VFC est majoritairement contrôlée par le nerf vague par le biais de deux phénomènes : le baroréflexe et l'ASR. Le VFC-BFB, en renforçant le tonus vagal, permettrait d'optimiser les fonctions homéostatiques et d'adaptabilité cardiovasculaire (pour méta-analyse, Costa Vital *et al.*, 2021; pour revue, Wheat & Larkin, 2010), et favoriserait une meilleure intégration neuroviscérale au niveau du RAC permettant d'améliorer les ressources cognitives et émotionnelles (Del Pozo *et al.*, 2004; pour revues, Dessy, 2017; Goessl *et al.*, 2017; Harmsel *et al.*, 2021; Kennedy & Parker, 2019; Lehrer, Kaur, *et al.*, 2020; Lehrer & Gevirtz, 2014; Wheat & Larkin, 2010; Yu *et al.*, 2018).

Le principe du VFC-BFB est d'augmenter la vmVFC grâce à la modulation du schéma respiratoire (*i.e.*, fréquence respiratoire et profondeur de la ventilation). La procédure consiste à renvoyer visuellement sous forme d'un tachogramme, la VFC. Il est demandé aux utilisateurs d'ajuster leur schéma respiratoire afin de transformer la courbe des fluctuations de la fréquence cardiaque (*i.e.*, courbe de VFC) en courbe sinusoïdale pour en augmenter l'amplitude (voir Figure 4.1). Les utilisateurs, actifs, prennent l'initiative d'ajuster la fréquence et l'amplitude de leur respiration qui doit rester confortable. Les schémas respiratoires utilisés sont souvent basés sur une respiration lente et régulière. En effet, la respiration lente a été associée à la relaxation et au bien-être (Gholamrezaei *et al.*, 2021; pour revue, Zaccaro *et al.*, 2018), tandis que la respiration rapide a souvent été liée à l'anxiété et au stress (I. Homma & Masaoka, 2008).

Ces méthodes de VFC-BFB reposent ainsi essentiellement sur le phénomène d'ASR (voir chapitre 2, partir 2.1.2). Celles-ci utilisent cette influence spécifique de la respiration sur la VFC (*i.e.*, ASR) comme principal mécanisme d'action (Lehrer & Gevirtz, 2014; Vaschillo *et al.*, 2006). C'est la raison pour laquelle ces méthodes sont qualifiées généralement de techniques de stimulation vagale car, pour rappel, l'ASR est majoritairement à médiation vagale.

Figure 4.1

Schématisation du principe d'utilisation du VFC-BFB



Note. (1) Enregistrement de la fréquence cardiaque. (2) Le signal est traité. (3) Le signal est retranscrit (visualisation de la VFC). (4) L'individu prend connaissance des changements physiologiques instantanés et va moduler sa respiration dans l'objectif de rendre la courbe de VFC sinusoïdale. Schéma inspiré de Yu et collaborateurs (2017).

## 1.2. Les mécanismes d'action du VFC-BFB

Comme explicité au début du second chapitre (voir chapitre 2, partie 2.1.2), l'exemple de la régulation centrale cardiaque par le SNA a été développé afin d'offrir aux lecteurs un préambule sur les mécanismes physiologiques généraux sous-tendant la méthode de VFC-BFB. Dans ce cadre, les deux phénomènes associés à la régulation cardiaque (*i.e.*, ASR et baroréflexe) ne seront pas détaillés dans la présente partie. Nous précisons simplement les mécanismes d'action spécifiques du VFC-BFB (pour revue, Sevoz-Couche & Laborde, 2022).

### 1.2.1. Le modèle de la fréquence de résonance

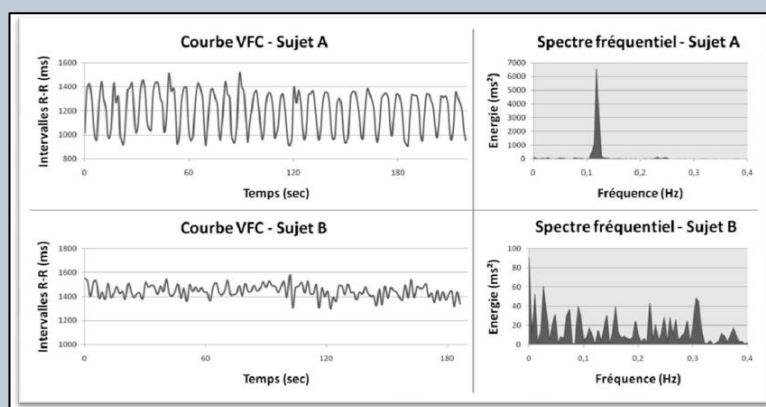
Le VFC-BFB vise à renforcer la flexibilité vagale parasympathique grâce à la respiration via le phénomène d'ASR, illustrée, au niveau électrophysiologique, par une augmentation de la *vmVFC* (pour revues, Lehrer, 2013, 2022; Lehrer *et al.*, 2006; Lehrer & Gevirtz, 2014; Song & Lehrer, 2003; Vaschillo *et al.*, 2002, 2006). La respiration n'est pas pour autant un phénomène purement contrôlable puisque celle-ci est naturelle et rythmée inconsciemment entre 9 et 24 cycles respiratoires par minute pour un Homme sain au repos (Altman *et al.*, 1958; Taylor, 1941). Cependant, contrairement au rythme cardiaque et au rythme du baroréflexe, ce rythme peut être modifié volontairement. En effet, bien que le système respiratoire fonctionne le plus souvent automatiquement, sans nécessiter le contrôle conscient de l'individu, celui-ci peut également être placé sous contrôle volitif (pour revue, Zaccaro *et al.*, 2018). Dans ce cadre, exercer un contrôle volontaire sur la respiration permet de moduler l'amplitude de l'ASR. Au repos, en respiration spontanée (entre 0.15 et 0.40 Hz soit entre 9 et



24 CPM), l'amplitude de l'ASR est faible car les oscillations cardiaques liées à l'influence directe (centres respiratoires) et indirecte (baroréflexe) de la respiration ne sont pas synchrones (Grossman & Taylor, 2007; Hirsch & Bishop, 1981), mais cette amplitude peut être maximisée en changeant volontairement le rythme respiratoire pour se rapprocher du rythme du baroréflexe (autour de 0.1 Hz soit 6 CPM). De cette manière, en diminuant le rythme respiratoire autour de 6 CPM, les oscillations cardiaques liées aux influences directe et indirecte de l'ASR sont synchronisées. De plus, ces oscillations se synchronisent également avec celles liées au deuxième phénomène produisant la VFC, le baroréflexe (voir chapitre 2, partie 2.1.2). Finalement, toutes les oscillations cardiaques liées au baroréflexe et à l'ASR (influences directe et indirecte) sont synchronisées ce qui déclenche un phénomène de résonance dans le système cardiovasculaire (augmentation des amplitudes oscillatoires) associé à une augmentation de la vmVFC. En effet, le rythme de résonance du système cardiovasculaire correspond au rythme du baroréflexe. C'est la raison pour laquelle la résonance se produit habituellement dans la gamme des LF autour de 0.1 Hz (6 CPM). En d'autres termes, lors de la réduction du rythme respiratoire, la bande de fréquences associée à l'ASR se situant spontanément dans la bande des HF entre 0.15 et 0.4 Hz (9 à 24 CPM) (Bernston *et al.*, 1997; Grossman & Taylor, 2007) se déplace dans la bande des LF entre 0.04 et 0.15 Hz, (2.4 à 9 CPM), plus précisément autour de 0.1 Hz (6 CPM ; rythme du baroréflexe). Consécutivement, la puissance spectrale de la bande des LF double et un pic de fréquence autour de 0.1 Hz est observé (voir Figure 4.2). Les phénomènes oscillatoires liés à l'ASR et au baroréflexe se situent donc tous deux dans la bande des LF, désormais principalement à médiation vagale (Kromenacker *et al.*, 2018).

**Figure 4.2**

Amplitude de la VFC en fonction de la fréquence respiratoire (Saboul, 2013)



*Note.*

Représentation en temps/fréquence d'un enregistrement de VFC. Le sujet A présentait une fréquence respiratoire de 7.2 CPM (0.12 Hz) associée à une amplitude élevée de la VFC (courbe sinusoïdale). Le sujet B présentait une fréquence respiratoire de 18 CPM (0.30Hz) associée à une faible amplitude de la VFC (courbe chaotique).

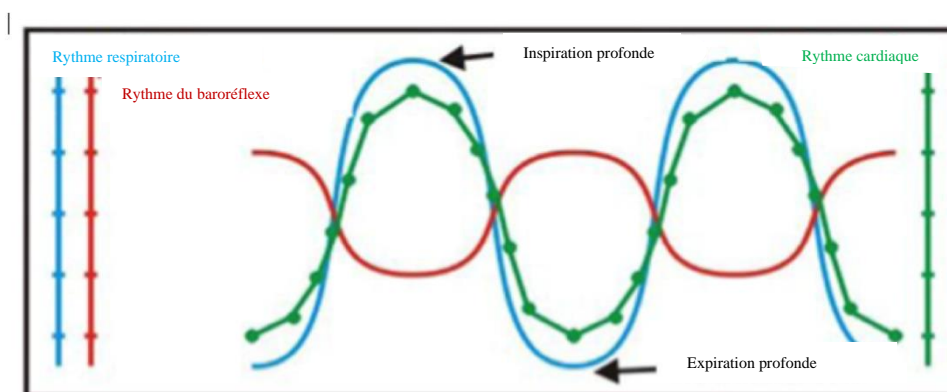
La fréquence respiratoire associée à ce phénomène de résonance qui produit l'amplitude de la vmVFC la plus élevée est appelée fréquence de résonance respiratoire (Lehrer *et al.*, 2000). Compte tenu de la fréquence de résonance intrinsèque du système cardiovasculaire, elle se situe généralement autour de 6 CPM (0.1 Hz). En particulier, cette fréquence respiratoire permet une amplification optimale de l'ASR : le rythme cardiaque oscille avec la respiration à une relation de phase 0° (pour revue, Sevoz-Couche & Laborde, 2022; Vaschillo *et al.*, 2002, 2006). A ce moment-là, les oscillations respiratoires et cardiaques sont parfaitement synchrones, le rythme cardiaque commence à accélérer au début de l'inhalation et à décélérer au début de l'expiration (voir Figure 4.3).



Ce phénomène de synchronisation oscillatoire permettrait d'optimiser les échanges gazeux dans les alvéoles (Lehrer & Gevartz, 2014; Yasuma & Hayano, 2004). A l'inverse, cette fréquence de résonance respiratoire induit un déphasage entre le rythme cardiaque et la pression sanguine, la pression sanguine diminue parallèlement à l'augmentation du rythme cardiaque et augmente parallèlement à la diminution du rythme cardiaque. Le rythme cardiaque oscille avec le rythme du baroréflexe à une relation de phase de  $180^\circ$  (voir Figure 4.3) (pour revue, Sevoz-Couche & Laborde, 2022; Vaschillo *et al.*, 2002, 2006).

**Figure 4.3**

*Synchronisation du rythme cardiaque, du rythme respiratoire et du rythme de variation de la pression artérielle*



*Note.* Le rythme cardiaque oscille avec la respiration à une relation de phase  $0^\circ$ . Le rythme cardiaque oscille avec le rythme du baroréflexe à une relation de phase de  $180^\circ$  (pour revue, Sevoz-Couche & Laborde, 2022; Vaschillo *et al.*, 2002, 2006).

Sur la base de ce modèle de la fréquence de résonance (Lehrer *et al.*, 2003, 2006; Sevoz-Couche & Laborde, 2022; Vaschillo *et al.*, 2002, 2006), la méthode de stimulation vagale par VFC-BFB a ainsi vu le jour. Son but est d'induire une résonance dans le système cardiovasculaire en donnant pour consigne aux participants d'ajuster leur respiration afin de transformer la courbe de VFC en une sinusoïde. De cette manière, les participants apprennent implicitement à respirer à un rythme correspondant à leur fréquence de résonance respiratoire. Ce rythme produira la courbe de VFC la plus ample illustrée au niveau fréquentiel par un pic de fréquence maximum centré autour de 0.1 Hz (voir Figure 4.2).

Au regard de l'hétérogénéité interindividuelle des propriétés de résonance du système cardiovasculaire, le VFC-BFB a été privilégié dans ce travail de thèse. En effet, comme nous l'avons souligné dans le second chapitre, la fréquence de résonance intrinsèque du système cardiovasculaire peut varier entre 0.075 et 0.12 Hz (Vaschillo *et al.*, 2006) en lien avec la variabilité interindividuelle quant à la durée du retard de la boucle de rétroaction du baroréflexe (pour revue, Sevoz-Couche & Laborde, 2022; Vaschillo *et al.*, 2002, 2006). C'est pourquoi, la fréquence de résonance varie entre 0.075 et 0.12 Hz (4.5 à 7.2 CPM) selon les individus (Lehrer *et al.*, 2000; Song & Lehrer, 2003; Vaschillo *et al.*, 2002, 2006) avec une moyenne fixée à 0.09 Hz (5.5 CPM). Par conséquent, les fréquences de résonance respiratoires sont propres à chaque individu et varient entre 4.5 et 7.2 CPM suivant le sexe et selon la présence d'anomalies, comme l'asthme par exemple (Lehrer *et al.*, 2004). Au regard des derniers éléments, proposer de manière normative un contrôle respiratoire à raison de 6 CPM ne permettrait pas une prise en compte des différences interindividuelles. Le VFC-BFB, en revanche, en permettant à chaque individu de

trouver sa propre fréquence de résonance respiratoire, maximiserait davantage les gains de vmVFC permettant de rendre le SNA plus flexible et d'acquérir un meilleur équilibre sympatho-vagal (pour revues, Gevirtz, 2023; Lehrer & Gevirtz, 2014). Ainsi, le modèle de la fréquence de résonance propose la résonance comme principale voie mécanistique afin d'expliquer des effets périphériques positifs du VFC-BFB. Dans ce cadre, un certain nombre de preuves empiriques corrobore ce modèle. Ces études seront explicitées dans la seconde partie du présent chapitre (voir chapitre 4, partie 2.1).

### 1.2.2. La stimulation vagale afférente

A la lumière des modèles théoriques du RAC (Benarroch, 1993), d'intégration neuroviscérale (Thayer & Lane, 2000) et polyvagal (Porges, 1995) (voir chapitre 2, partie 2.1.1 et partie 2.2.2), le VFC-BFB pourrait moduler le fonctionnement cérébral central grâce à son influence sur le système parasympathique vagal. En particulier, cette méthode permettrait d'augmenter l'entrée afférente vagale au niveau du NTS du RAC contribuant ainsi à des effets centraux en termes de régulation cognitivo-émotionnelle associés à une meilleure intégration SNA-SNC (McCraty & Shaffer, 2015; McCraty & Zayas, 2014). Les effets centraux sont ensuite reflétés dans l'activité des efférences vagales au niveau de la vmVFC (R. Smith *et al.*, 2017).

Empiriquement, Mather et Thayer (2018) suggèrent que les oscillations cardiaques de hautes amplitudes entraînent des oscillations cérébrales particulières associées à une amélioration de la connectivité dans les réseaux cérébraux préfrontaux. Plus récemment, des études en neuroimagerie fonctionnelle ont démontré une augmentation de l'activité cérébrale dans l'amygdale, le cortex cingulaire et le CPF après cinq sessions de VFC-BFB comparativement à un groupe contrôle (Schumann *et al.*, 2020) corroborant de précédents résultats rapportant une augmentation de l'activité cérébrale dans les zones périaqueducale, insulaire, hypothalamique et thalamique (Critchley *et al.*, 2015). D'autres études en EEG ont constaté une augmentation de la puissance thêta frontale, traduisant un mécanisme d'attention et de contrôle cognitif (Cavanagh & Frank, 2014), chez des participants réalisant un exercice de respirations lentes (6 CPM) par rapport à des sujets témoins (Cheng *et al.*, 2018). Dans cette même étude, les puissances alpha et bêta, impliquées dans le contrôle de l'anxiété (Mennella *et al.*, 2017; Pavlenko *et al.*, 2009), étaient quant à elles réduites. Les auteurs indiquent que les exercices de respirations lentes stimulaient la concentration via l'augmentation de la puissance thêta frontale. Cette augmentation diminuait les états anxieux car cette puissance est corrélée négativement à l'anxiété (Inanaga, 1998). De plus, les puissances alpha et bêta étant corrélées positivement avec l'anxiété (Pavlenko *et al.*, 2009), la réduction de celles-ci entraînait une diminution du niveau d'anxiété (Cheng *et al.*, 2018).

D'autres preuves corroborant la voie mécanistique vagale afférente afin d'expliquer les effets centraux du VFC-BFB se réfèrent aux potentiels évoqués cardiaques, réponse électrique du cerveau aux battements du cœur. MacKinnon et collaborateurs (2013) ont mesuré les potentiels évoqués cardiaques pendant une tâche d'induction émotionnelle (joie ou tristesse) et pendant un exercice de respiration à 6 CPM. Ils ont observé une relation significative entre la vmVFC et l'amplitude des potentiels évoqués cardiaques en faveur de l'intégration de l'information viscérale cardiaque au niveau central. Cette relation était également modulée par le type d'induction émotionnelle. Ainsi, l'amplitude des potentiels évoqués cardiaques était plus basse dans des états de tristesse que dans des états de joie (MacKinnon *et al.*, 2013). Des travaux comparant le VFC-BFB à un autre type de BFB centré sur l'activité musculaire ont également rapporté une efficacité supérieure du VFC-BFB en termes d'augmentation de l'amplitude des potentiels évoqués cardiaques (W.-L. Huang *et al.*, 2017). Plus récemment, Pagaduan (2021) a

rapporté une augmentation des potentiels évoqués cardiaques au niveau des régions frontale, pariétale et occipitale chez des sujets sains pendant une session de VFC-BFB comparativement à un groupe contrôle. Ainsi, la stimulation des afférences vagales est l'un des mécanismes d'action principal afin de justifier des effets centraux des techniques de VFC-BFB. Des travaux en faveur de leur efficacité dans l'amélioration des ressources cognitives et émotionnelles seront présentés ultérieurement (voir chapitre 4, partie 2.2).

En résumé, le VFC-BFB pourrait constituer une méthode thérapeutique puissante grâce au renforcement attendu de la flexibilité et de l'équilibre du SNA, acteur privilégié dans la régulation cognitivo-émotionnelle, amenant des bénéfices psychiques et physiques. Dans ce cadre, le VFC-BFB a reçu une série de confirmations cliniques et expérimentales.

## 2. Le VFC-BFB comme technique de remédiation psychophysologique

### 2.1. Effets périphériques autonomiques

De nombreuses contributions empiriques ont rapporté des effets bénéfiques des méthodes de VFC-BFB dans des troubles de santé physique tels que les maladies cardiovasculaires (pour méta-analyse, Costa Vital *et al.*, 2021; pour revue, Wheat & Larkin, 2010), l'asthme (Lehrer *et al.*, 2004), les maladies pulmonaires obstructives chroniques (Giardino *et al.*, 2004; Wheat & Larkin, 2010) ou encore les douleurs (Hallman *et al.*, 2011; Hassett *et al.*, 2007; Sielski *et al.*, 2017; Sowder *et al.*, 2010; Stern *et al.*, 2014). Une méta-analyse récente rapporte en ce sens des effets significatifs du VFC-BFB sur la santé physique (Lehrer, Kaur, *et al.*, 2020) qui sont à mettre au regard des effets autonomiques mais également anti-inflammatoires et endocriniens induits par le VFC-BFB (Herhaus *et al.*, 2022; Robinson *et al.*, 2023). Nous avons décidé de développer ci-après les effets périphériques portant sur le SNA compte tenu de nos questionnements de recherche.

Concernant les effets physiologiques spécifiques du VFC-BFB, les résultats d'une récente méta-analyse (populations clinique et non clinique confondues) indiquent une augmentation significative de la vmVFC au repos pendant un exercice de respiration à 6 CPM, immédiatement après cet exercice, et après une intervention de plusieurs séances (Laborde, Allen, Borges, Dosseville, *et al.*, 2022). Ces résultats appuient des études antérieures portant plus spécifiquement sur le VFC-BFB (Kudo *et al.*, 2014; pour revue Lehrer, 2022; Lin *et al.*, 2020; Schumann *et al.*, 2020). Des effets significatifs ont été rapportés chez des athlètes (Deschodt-Arsac *et al.*, 2018) et des sujets sains âgés (Jester *et al.*, 2019) après respectivement trois et cinq semaines d'intervention. Une intervention par VFC-BFB de trois mois chez des vétérans américains a été associée à une augmentation de la vmVFC au repos (HF) par rapport à un groupe témoin (Pyne *et al.*, 2019). De plus, le VFC-BFB était associé à une augmentation plus importante de la vmVFC (RMSSD et SDNN) comparativement au BFB centré sur l'activité musculaire (W.-L. Huang *et al.*, 2017). Des résultats conformes ont été mis en évidence en clinique dans la dépression (I.-M. Lin *et al.*, 2019), l'anxiété (pour méta-analyse, Lehrer, Kaur, *et al.*, 2020; pour revue, Lehrer, 2022), le trouble panique (Herhaus *et al.*, 2022) et plus récemment le TSPT (Schuman *et al.*, 2023). Ainsi, les patients qui pratiquaient le VFC-BFB voyaient leur vmVFC au repos augmenter et leur symptomatologie diminuer. D'autres études ont rapporté plutôt un effet significatif du VFC-BFB sur le LF (I. M. Lin *et al.*, 2014; Sarwari & Wahab, 2018). De tels résultats peuvent être expliqués par le fait que les mesures cardiaques ont été réalisées pendant l'exercice de VFC-BFB. La bande LF était dès lors principalement à médiation vagale (voir chapitre 4,

partie 1.2.1) suggérant en somme des effets conformes aux études précédentes quant à l'augmentation de la vmVFC suite à la pratique du VFC-BFB (Kudo *et al.*, 2014; pour revue Lehrer, 2022; Lin *et al.*, 2020; Schumann *et al.*, 2020). Néanmoins, d'autres études portant sur des patients cérébrlésés n'ont pas observé d'effets physiologiques (RMSSD, HF) significatifs d'un exercice de respiration contrôlée (6 CPM) contre placebo après 24 jours de pratique (3x5 minutes par jour) (Minjoz, Ottaviani, *et al.*, 2023). Également, dans une méta-analyse préliminaire évaluant l'effet du VFC-BFB sur les capacités physiologiques des athlètes, des auteurs indiquent des résultats consistants sur les capacités respiratoires ce qui semblait moins le cas concernant le tonus vagal (J. C. Pagaduan *et al.*, 2022). Ces deux derniers résultats s'inscrivent dans une approche *Evidence-Based* et soulignent la nécessité d'évaluer rigoureusement les effets du VFC-BFB contre des techniques placebo. Nous développerons ce point à la fin de ce chapitre (voir chapitre 4, partie 4). Ainsi, malgré une utilisation croissante du VFC-BFB en tant que méthode de stimulation vagale, des résultats plutôt inconsistants sont mis en évidence au travers de la littérature concernant son efficacité autonome (pour revue, Wheat & Larkin, 2010). En outre, peu d'études ont évalué l'effet du VFC-BFB sur le système sympathique mais celles-ci sont en faveur d'une diminution de l'AED tonique après cinq semaines d'intervention (Munafò *et al.*, 2016).

La majorité des travaux évaluant l'effet du VFC-BFB sur le SNA s'est toutefois concentrée sur son état tonique (*i.e.*, mesure de la vmVFC au repos). Or, cette méthode visant à augmenter la flexibilité vagale, des mesures dans lesquelles une mobilisation du SNA est nécessaire pourraient être plus sensibles afin d'objectiver des effets du VFC-BFB sur la vmVFC. Linden soulignait déjà en 1997 qu'une formation au VFC-BFB était susceptible de changer les réponses physiologiques à un stressor (*i.e.*, retrait vagal) ainsi que la vitesse de récupération après le stressor (*i.e.*, rebond vagal) (Linden *et al.*, 1997). Dans leur revue, Wheat et Larkin (2010) soulignent que seulement une étude sur les 14 avait étudié les effets du VFC-BFB sur le SNA phasique. Cette étude indiquait une augmentation du rebond vagal à la suite d'une exposition à un stressor physique après cinq sessions d'une heure de VFC-BFB réparties sur quatre semaines auprès de patients souffrant de pathologies coronariennes (Nolan *et al.*, 2005). Plus récemment, des preuves empiriques ont étayé ces derniers résultats (S. Chen *et al.*, 2016; I.-M. Lin *et al.*, 2022; Prinsloo *et al.*, 2013; Whited *et al.*, 2014). En effet, une étude dans la même population clinique a montré que le retrait vagal était atténué et le rebond vagal accentué après une intervention par VFC-BFB (I.-M. Lin *et al.*, 2022). Ces résultats n'étaient pas observés dans le groupe contrôle. De plus, des travaux empiriques chez des étudiants souffrant de pré hypertension ont montré une diminution du retrait vagal pendant une tâche de stress physique et mental après une intervention par VFC-BFB (S. Chen *et al.*, 2016). D'autres données chez les sujets sains suggèrent une augmentation de la vmVFC (RMSSD) pendant une tâche de stress mental (Stroop) à la suite d'une session de VFC-BFB précédant la tâche (Prinsloo *et al.*, 2013). Les mêmes résultats étaient observés après quatre à huit sessions de VFC-BFB (Whited *et al.*, 2014).

## 2.2. Effets centraux cognitivo-émotionnels

Associée à des effets physiologiques, une pratique régulière du VFC-BFB a également entraîné une amélioration cliniquement significative dans une grande variété de troubles mentaux tels que l'anxiété (Dziembowska *et al.*, 2016; pour méta-analyse, Goessl *et al.*, 2017), la dépression (Fernández-Alvarez *et al.*, 2022; Karavidas *et al.*, 2007), le trouble panique (Herhaus *et al.*, 2022), le TSPT (Zucker *et al.*, 2009), ou encore les addictions (pour revue, Eddie *et al.*, 2015). En effet, cette méthode augmentant l'entrée afférente vagale au niveau du RAC contribuerait à des effets centraux cognitivo-émotionnels (voir chapitre 4, partie 1.2).

Les effets les plus forts sont observés pour les troubles anxio-dépressifs. Plusieurs méta-analyses évaluant les effets du VFC-BFB en termes de réduction des états anxieux ont révélé une diminution significative des niveaux d'anxiété mesurés pré et post intervention, et contre un groupe contrôle (Goessl *et al.*, 2017; Lehrer, Kaur, *et al.*, 2020). Également, deux méta-analyses ont souligné une réduction significative de la dépression (Fernández-Alvarez *et al.*, 2022; Pizzoli *et al.*, 2021). Plusieurs revues soulignent ces derniers constats (Gevirtz, 2013; Schoenberg & David, 2014; Sevoz-Couche & Laborde, 2022). Dans leur méta-analyse, Lehrer et collaborateurs (2020) ont observé les tailles d'effet de l'efficacité du VFC-BFB les plus élevées pour l'anxiété, la dépression et les performances sportives/artistiques, et les effets les plus faibles pour le TSPT, le sommeil et la qualité de vie. Ces auteurs soulignent néanmoins des effets plus importants dans les protocoles avec des conditions contrôles inactives (*i.e.*, sans exercice à réaliser, effet du temps) par rapport à ceux avec des conditions contrôles actives (*e.g.*, avec un exercice à réaliser dans des conditions similaires). De plus, des preuves empiriques sont en faveur de la pertinence thérapeutique du VFC-BFB comme méthode complémentaire des prises en charge traditionnelles de type médicamenteuses. Lin et collaborateurs (2019) ont rapporté une diminution plus importante de la symptomatologie dépressive chez des patients diagnostiqués avec un trouble dépressif majeur qui avaient reçu une prise en charge complémentaire (VFC-BFB et anti-dépresseurs) comparativement à des patients témoins qui n'avaient reçu que le traitement conventionnel (anti-dépresseurs). De manière intéressante, des travaux ont montré une diminution des scores d'anxiété et de dépression chez des patients bipolaires après six semaines d'exercice de respiration à 6 CPM comparativement à un groupe contrôle, avec des effets qui persistaient à dix semaines (Serafim *et al.*, 2019). Au regard de ces derniers travaux, le VFC-BFB a été proposé comme un outil de gestion des états de stress (pour revues, Kennedy & Parker, 2019; Yu *et al.*, 2018). Bulut et collaborateurs (2018) proposent d'ailleurs la bande de fréquence centrée sur 0.1 Hz comme un marqueur de la régulation cognitive des émotions négatives. Des études indiquent également des effets significatifs du VFC-BFB sur le fonctionnement exécutif en populations cliniques et non cliniques. Minjoo et collaborateurs (2023) ont observé une augmentation des capacités de prise de décision dans une tâche décisionnelle complexe (*Iowa Gambling Task*) après 24 jours d'intervention chez des patients cérébrolésés, et ce contre placebo. Dans un contexte non clinique, une récente revue de la littérature suggère en ce sens une augmentation des performances concernant plusieurs fonctions exécutives (*e.g.*, inhibition, mémoire de travail, flexibilité mentale) après des exercices de respirations lentes (Laborde, Allen, Borges, Hosang, *et al.*, 2022). Une revue rapporte également des effets positifs du VFC-BFB en termes de régulation attentionnelle (Dessy, 2017).

Plusieurs auteurs défendent en somme l'intérêt des méthodes de VFC-BFB dans la prise en charge des déficits cognitivo-émotionnels dans les populations cliniques et non cliniques (pour revues, Harmsel *et al.*, 2021; Poleszak *et al.*, 2019; Steffen *et al.*, 2021)

En conclusion, des preuves théoriques et empiriques sont en faveur des effets bénéfiques du VFC-BFB dans la réduction des états de stress au niveau psychologique et physiologique, dans le rééquilibrage du SNA, et dans l'augmentation des ressources cognitivo-émotionnelles. Somme toute, nous l'avons indiqué dans les deux premiers chapitres du présent manuscrit, dans la mesure où le TSS est considéré comme un trouble lié au stress associé à des perturbations diffuses de l'axe cerveau-viscères, en particulier une possible dysautonomie, ainsi qu'à une détresse psychologique significative, l'utilisation des méthodes de VFC-BFB dans la prise en charge de ces troubles pourrait être un outil thérapeutique pertinent. Cela est d'autant plus pertinent que des travaux récents



considèrent le VFC-BFB comme une technique appropriée dans les pathologies de l'axe cerveau-viscères via l'amélioration de l'homéostasie du SNA (Gevirtz, 2023).

### 3. Le VFC-BFB comme outil thérapeutique dans les troubles à symptomatologie somatique

Globalement, très peu d'études ont évalué les effets du VFC-BFB dans les TSS. Considérant nos deux TSS d'intérêt, le SII et les CNEP, nous nous focaliserons dans cette partie sur les effets du VFC-BFB dans ces deux troubles, mais nous présenterons dans un premier temps quelques résultats concernant d'autres formes de TSS.

La méthode de VFC-BFB a été proposée comme un outil thérapeutique d'intérêt dans l'optimisation des stratégies de soins dans certaines pathologies chroniques. En particulier, des travaux recommandent cette méthode dans le traitement de la fibromyalgie (pour revue, Reneau, 2020). Une étude pilote a suggéré une augmentation du tonus vagal associée à une diminution des symptômes douloureux, ainsi que des effets cliniques (*i.e.*, diminution des niveaux de douleur perçue et de symptomatologie dépressive) à la suite d'une intervention en VFC-BFB chez des patients fibromyalgiques (Hassett *et al.*, 2007). Néanmoins, aucune comparaison avec un groupe contrôle n'avait été effectuée. De la même manière, une réduction significative des douleurs ressenties et une augmentation de la qualité de vie ont été mises en évidence après dix séances hebdomadaires de VFC-BFB chez 12 étudiants souffrant de douleurs chroniques comparativement à des étudiants témoins (Hallman *et al.*, 2011). Les auteurs ont également rapporté une augmentation de la bande LF au repos interprétée comme une augmentation du gain du baroréflexe, et une augmentation de la VFC (SDNN) pendant une période de récupération après avoir induit une tâche de stress mental (Hallman *et al.*, 2011). Plus récemment, une élévation significative de la vmVFC (RMSSD) ainsi qu'une amélioration de l'humeur et du bien-être physique ont été observées après quatre sessions de VFC-BFB chez 22 patients diagnostiqués avec un TSS (Klewinghaus & Martin, 2022). Dans les mêmes conditions de pratique et avec la même population clinique, Krempel et Martin (2023) indiquaient des effets physiologiques (SDNN) et psychologiques (affectivité) supérieurs du VFC-BFB comparativement à un training autogène (autohypnose), mais avec des petites tailles d'effets.

Concernant plus spécifiquement le SII, la pratique du VFC-BFB a été associée à une réduction des troubles fonctionnels gastro-intestinaux (Sowder *et al.*, 2010; Stern *et al.*, 2014). Stern et collaborateurs (2014) ont indiqué que chez 13 patients pédiatriques atteints du SII, 69.2 % obtenaient une rémission complète et 30.8 % une rémission partielle après huit sessions de 30 minutes de VFC-BFB. La restauration du tonus vagal pourrait largement réduire les troubles fonctionnels gastro-intestinaux (pour revues, Bonaz & Pellissier, 2013; Breit *et al.*, 2018; Sowder *et al.*, 2010). Comme preuve de concept, une augmentation significative de la vmVFC combinée à une diminution simultanée des symptômes gastro-intestinaux et anxieux ont été rapportées dans le SII après deux mois de thérapies cognitivo-comportementales (*e.g.*, restructuration cognitive, relaxation, régulation émotionnelle) (Jang *et al.*, 2017). Dans cette étude, la vmVFC était négativement corrélée à la symptomatologie gastro-intestinale et à l'anxiété (Jang *et al.*, 2017). Dernièrement, une étude pilote menée chez 14 patients souffrant du SII ne rapportait néanmoins aucune augmentation significative de la VFC à la suite de quatre semaines d'exercices de respirations lentes (5x20 minutes par semaine) (Katherine Jurek *et al.*, 2022). Par ailleurs, au regard des effets consistants et conséquents du VFC-BFB sur les troubles anxio-dépressifs, cette technique pourrait être

particulièrement intéressante dans la prise en charge de cette comorbidité psychologique très fréquente dans le SII (voir chapitre 3, partie 1.1). De plus, la réduction des états anxio-dépressifs pourrait s'accompagner d'une diminution des manifestations gastro-intestinales. En effet, la relation entre les troubles psychologiques et l'activité des maladies gastro-intestinales est bidirectionnelle. La détresse psychologique peut à la fois exacerber et être exacerbée par l'activité de ces maladies comme cela a été montré dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales (Gracie *et al.*, 2019; Minjoz, Sinniger, *et al.*, 2023). Au final, malgré des résultats encourageants, une méta-analyse récente examinant les interventions non médicamenteuses dans le SII souligne la rareté des essais cliniques évaluant l'efficacité du VFC-BFB dans le SII (Shah *et al.*, 2020). Aucune étude de VFC-BFB n'a d'ailleurs été incluse dans cette méta-analyse. Une revue de la littérature constate également ce manque de preuves empiriques (Goldenberg *et al.*, 2019). Or, Shah et collaborateurs (2020) soulignent que de telles techniques pourraient présenter un intérêt considérable dans la prise en charge du SII en complément des traitements médicaux conventionnels généralement insuffisants. En effet, bien que les comorbidités psychiatriques soient généralement traitées par des médicaments psychotropes, cette approche biochimique des troubles peut avoir une efficacité limitée (Kirsch & Jakobsen, 2018). Cela est d'autant plus pertinent que des travaux récents signalent une efficacité analogue entre des thérapies psychologiques et des traitements antidépresseurs dans le SII (pour méta-analyse, Ford *et al.*, 2019). Or, l'utilisation de traitements psychotropes du fait de leurs effets secondaires est toujours à éviter si la rapport coût / bénéfices n'est pas à l'avantage des patients. Également, les traitements médicamenteux ciblant l'intestin sont parfois inefficaces (pour méta-analyse, Black *et al.*, 2020; pour revue, Sobin *et al.*, 2017). Enfin, les résultats prometteurs issus d'une autre technique de stimulation vagale non invasive (trans-auriculaire) sont en faveur de la pertinence de l'intégration des techniques de stimulation vagale dans l'accompagnement des patients souffrant du SII (Mion *et al.*, 2020).

À propos des CNEP, à notre connaissance, aucune étude n'a examiné les effets du VFC-BFB. Toutefois, certains travaux semblent à nouveau suggérer le potentiel d'une telle pratique dans cette forme de TSS. En particulier, une revue évaluant l'efficacité des interventions psychologiques dans les CNEP pédiatriques souligne l'intérêt d'autres interventions non médicamenteuses telles que les techniques respiratoires (Velani & Gledhill, 2021). En effet, ces techniques pourraient aider les patients à modifier leur état d'hyperactivation physiologique en amont des crises afin de diminuer la probabilité que celles-ci surviennent (pour revue, Velani & Gledhill, 2021). De la même manière, une étude suggère que des interventions respiratoires pourraient être favorables au regard des perturbations identifiées chez des patients pédiatriques atteints de CNEP qui présentent des fréquences cardiorespiratoires basales élevées avec des phénomènes d'hyperventilation (Kozłowska *et al.*, 2017). Dans cette perspective, les dernières directives quant à la prise en charge de ces troubles signalent la nécessité de produire des données empiriques basées sur la preuve scientifique en ce qui concerne l'efficacité des interventions non médicamenteuses (pour revue, Lopez & LaFrance, 2022). En effet, l'utilisation de ces interventions devrait être proposée en traitement de première intention dans les CNEP (Lopez & LaFrance, 2022).

En résumé, les données empiriques examinant l'efficacité thérapeutique du VFC-BFB dans les TSS notamment le SII et le CNEP restent insuffisantes, par manque de preuves empiriques. Des données supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer véritablement la pertinence thérapeutique de cette technique. Dans ce cadre, sur la base des contributions empiriques et théoriques discutées précédemment, la technique de VFC-BFB constitue selon nous une approche particulièrement intéressante pour la prise en charge des TSS par ses effets



périphériques et centraux, et offre de nombreux avantages. En effet, cette technique non invasive est plus facilement implémentable dans les prises en charge que d'autres méthodes de stimulation vagale (*e.g.*, i-VNS); relève de dispositifs peu coûteux, faciles d'utilisation et rapides à mettre en place; et permet une pratique ambulatoire en autonomie. Associé à cela, celle-ci répond aux principes généraux de l'approche biopsychosociale des traitements par une gestion des manifestations périphériques et de la comorbidité psychologique (Black, Drossman, *et al.*, 2020). Ainsi, l'état actuel des connaissances dans les TSS et dans les méthodes de VFC-BFB fournit un cadre scientifique et médical suffisamment puissant pour engager une évaluation et une prise en charge de ces patients à l'aide du VFC-BFB. Une évaluation ciblée de cette intervention non médicamenteuse s'inscrit pleinement dans les axes de recherche proposés dans les dernières recommandations pour la pratique clinique auprès des patients souffrant du SII ou de CNEP, suggérant la nécessité de développer et de tester de nouvelles thérapies afin d'optimiser les prises en charge et la qualité de vie des patients (pour revues, Fukudo *et al.*, 2021; Lopez & LaFrance, 2022). Néanmoins, non seulement très peu de données sont disponibles sur les résultats physiologiques phasiques du VFC-BFB, mais des recherches fondamentales supplémentaires sur ses mécanismes d'action spécifiques sont encore nécessaires car des études suggèrent que des facteurs placebo sont susceptibles d'expliquer des résultats expérimentaux et cliniques de ces techniques (Thibault & Raz, 2017). Dans cette perspective, ce travail de thèse s'inscrit dans une approche basée sur la preuve scientifique, *evidence-based*, visant à évaluer rigoureusement l'efficacité du VFC-BFB.

## 4. Une approche basée sur la preuve scientifique du VFC-BFB

### 4.1. Validité scientifique du VFC-BFB

La multiplication et la diversification des interventions non médicamenteuses ces dernières décennies laissent suggérer la nécessité d'une structuration multidisciplinaire (*e.g.*, scientifique, médicale, technologique, éthique) inhérente au développement et à l'utilisation de telles interventions. En effet, selon une estimation de plusieurs rapports, il existerait à ce jour 400 types de thérapies complémentaires dites non médicamenteuses (Académie Nationale de Médecine, 2013; HAS, 2011; OMS 2013). Dans ce cadre, un intérêt médical et scientifique grandissant est mis en évidence quant à l'application et l'évaluation de ces thérapies. Celles-ci sont de plus en plus recommandées par les autorités de santé, prescrites par les médecins, intégrées dans les parcours de soins et remboursées par des assurances et des mutuelles. Néanmoins, malgré leur utilisation répandue et leur popularité, les données disponibles dans la littérature scientifique ne sont pas consensuelles et des recherches empiriques supplémentaires sont indispensables (Ninot & Carbonnel, 2016) puisque des études suggèrent par exemple que des facteurs placebo sont susceptibles d'expliquer de tels effets (Thibault & Raz, 2017). En effet, des auteurs préconisent l'emploi systématique d'un contrôle actif bien apparié et équivalent à la condition expérimentale pour une estimation plus précise des effets spécifiques de ces interventions (MacCoon *et al.*, 2012; pour méta-analyse, Sparacio *et al.*, 2021). De plus, compte tenu de la part grandissante de la population clinique qui a désormais recours à des techniques de soins non médicamenteuses, une validation de l'efficacité de ces méthodes basée sur la preuve scientifique est nécessaire. En effet, aucune réglementation de pratique n'existe actuellement (Ninot *et al.*, 2018). Si ces interventions sont majoritairement validées au niveau clinique, les mécanismes biologiques et physiologiques sous-jacents ne sont pas toujours clairement identifiés. Ninot et collaborateurs (2018) soulignent en ce sens que la recherche fondamentale et appliquée dans le domaine des

thérapies complémentaires doit progresser, ceci afin d'examiner leurs mécanismes d'action et leurs contenus (*e.g.*, dose, durée, fréquence, contexte d'utilisation, intensité), d'évaluer de possibles effets iatrogènes et/ou indésirables pouvant justifier de prescriptions ou de contre-indications et, enfin, de développer des procédures standardisées. Ainsi, dans une perspective d'amélioration des bonnes pratiques cliniques, ces interventions non invasives et non pharmacologiques doivent être validées scientifiquement.

Dans cette lignée, une méta-analyse récente indique seulement 35 % d'effets statistiquement significatifs parmi les effets du VFC-BFB rapportés dans la littérature (Sparacio *et al.*, 2021). Le manque de preuves observé est largement dû au manque de consensus quant aux mécanismes sous-jacents à son efficacité. Des travaux récents suggèrent que les mécanismes d'action décrits au travers du modèle de la fréquence de résonance sont incomplets (Lehrer, Vaschillo, *et al.*, 2020). Lehrer et collaborateurs (2020) estiment que le rythme cardiaque n'oscille pas systématiquement avec la respiration à une relation de phase 0° lorsque le sujet respire à sa fréquence de résonance respiratoire. De plus, il n'existe aucun protocole standardisé validé pour la pratique du VFC-BFB. Une revue constate ainsi une importante hétérogénéité méthodologique dans son application en termes de durée d'intervention, de schémas respiratoires ou de conditions de pratique (*e.g.*, interventions courtes *vs.* interventions longues, séances en groupe ou individuelle, séances en laboratoire ou à domicile) (Lalanza *et al.*, 2023). Trois protocoles semblent se dégager dans la littérature: un protocole basé sur des exercices de respiration imposant un rythme dérivé de la fréquence de résonance respiratoire identifiée préalablement (Lehrer *et al.*, 2003), un protocole basé sur le VFC-BFB et un protocole basé sur la cohérence cardiaque (*i.e.*, respiration guidée sur 6 CPM) (Lalanza *et al.*, 2023). Dernièrement, des études semblent indiquer une durée interventionnelle minimale de trois semaines pour augmenter la *vmVFC* (I.-M. Lin *et al.*, 2023) et contestent l'influence de la profondeur de la respiration dans l'efficacité de ces méthodes (P. Steffen *et al.*, 2022). Un autre biais méthodologique identifié dans la méta-analyse de Sparacio et collaborateurs (2021) est associé au manque d'évaluation du VFC-BFB contre placebo. De ce fait, la majorité des études compare une condition expérimentale à une condition contrôle passive plutôt qu'active. Enfin, une limitation majeure est la tendance à se concentrer sur la modification des niveaux physiologiques toniques plutôt que sur les réponses physiologiques phasiques. Le VFC-BFB étant destiné à augmenter la flexibilité d'un système, il serait préférable que les études évaluant son efficacité utilisent des mesures à la fois au repos et lors de la mobilisation de l'organisme, ceci en accord avec certaines théories récentes (Laborde *et al.*, 2018). L'ensemble des travaux énumérés converge ainsi vers la nécessité d'améliorer la qualité méthodologique des études portant sur le VFC-BFB. Par ailleurs, l'évaluation de l'efficacité du VFC-BFB pourrait être également renforcée par l'appréciation des modérateurs de son efficacité.

#### 4.2. Vers une approche individualisée du VFC-BFB

Un des enjeux scientifiques supplémentaire consiste à pouvoir prédire l'efficacité d'une intervention selon certains profils individuels. Dans cette lignée, Schumann et collaborateurs (2019) ont observé une corrélation négative entre le niveau de fonctionnement tonique du SNA et l'efficacité thérapeutique du VFC-BFB. Une *vmVFC* de repos (RMSSD) faible avant l'intervention prédisait une efficacité supérieure du VFC-BFB (augmentation plus importante du RMSSD) après huit semaines d'intervention (Schumann *et al.*, 2019). De la même manière, des auteurs ont rapporté que des patients souffrant du SII répondaient mieux à une intervention par VFC-BFB dès lors que leur tonus vagal était affaibli au départ (Jarrett *et al.*, 2015). Chez des adolescents souffrant de douleurs abdominales fonctionnelles, ceux avec un faible tonus vagal au départ avaient des scores de

douleur plus faibles après trois semaines de stimulation vagale trans-auriculaire ce qui n'était pas observé chez ceux dont le tonus vagal était élevé (Kovacic *et al.*, 2020). Dans cette perspective, les endophénotypes autonomiques fonctionnels (voir chapitre 2, partie 3.4 et chapitre 3, partie 3) pourraient être de bons candidats afin de prédire l'efficacité du VFC-BFB. Des options thérapeutiques davantage ciblées avec des stratégies de soins adaptées et individualisées pourraient dès lors être envisagées. Toutefois, malgré des résultats encourageants quant à l'intérêt d'une approche plus individualisée du VFC-BFB, il n'existe à ce jour que très peu de données empiriques relatives aux modérateurs physiologiques pouvant contribuer aux résultats positifs et/ou négatifs d'une telle intervention. C'est pourquoi des données supplémentaires sont indispensables afin de spécifier les facteurs contribuant à potentialiser l'efficacité du VFC-BFB. Ceci est d'autant plus pertinent que, dans une approche de thérapie individualisée, cela pourrait aider les cliniciens à orienter les personnes vers des thérapies les plus susceptibles de fonctionner pour eux.

Somme toute, dans une perspective d'amélioration des bonnes pratiques cliniques, les interventions centrées sur le VFC-BFB doivent être fondées sur la preuve scientifique. En effet, compte tenu de la part grandissante de la population clinique qui a désormais recours à des techniques de soins non médicamenteuses, une validation de l'efficacité de ces méthodes basée sur la preuve scientifique est indispensable. Pour ce faire, des auteurs recommandent d'améliorer la qualité méthodologique des études portant sur le VFC-BFB en évaluant son efficacité contre placebo (pour revue, Lanza *et al.*, 2023; pour méta-analyse, Sparacio *et al.*, 2021). L'évaluation de ses effets pourrait être également renforcée par l'étude des modérateurs de son efficacité. Dans cette perspective, ce travail de thèse s'inscrit pleinement dans une approche basée sur la preuve scientifique ou *Evidence-Based*. Ce travail vise à évaluer rigoureusement l'efficacité psychophysiologique du VFC-BFB en tentant de répondre aux différentes limites énumérées dans cette dernière partie (*e.g.*, évaluation du VFC-BFB contre placebo, inclusion de mesures pendant la mobilisation du SNA).

**Synthèse du chapitre 4 :**

Ce quatrième chapitre visait à introduire le biofeedback centré sur la variabilité de fréquence cardiaque, ou VFC-BFB, constituant selon nous une approche thérapeutique particulièrement intéressante dans les troubles à symptomatologie somatique. L'état actuel des connaissances sur les troubles à symptomatologie somatique et sur les méthodes de VFC-BFB fournit un cadre scientifique et médical suffisamment puissant pour engager une évaluation et une prise en charge des patients souffrant de ces pathologies à l'aide du VFC-BFB. Cela est d'autant plus pertinent que cette évaluation s'inscrit pleinement dans les axes de recherche proposés dans les dernières recommandations cliniques concernant le syndrome de l'intestin irritable et les crises non épileptiques psychogènes. Ces éléments suggèrent la nécessité de développer et de tester des thérapies non médicamenteuses afin d'optimiser les prises en charge et la qualité de vie des patients. De plus, cette méthode répond pleinement aux principes généraux de l'approche biopsychosociale des traitements par une gestion des manifestations périphériques et de la comorbidité psychologique. Néanmoins, non seulement très peu de données sont disponibles sur l'efficacité thérapeutique du VFC-BFB dans les troubles à symptomatologie somatique et tout particulièrement dans nos deux troubles d'intérêt, mais des recherches fondamentales supplémentaires sur ses mécanismes sont encore nécessaires car des études suggèrent que des facteurs placebo sont susceptibles d'expliquer des résultats expérimentaux et cliniques de cette technique. En outre, compte tenu de la part grandissante de la population clinique qui a désormais recours à des techniques de soins non médicamenteuses, une validation scientifique de l'efficacité de ces méthodes est indispensable. Dans une perspective d'amélioration des bonnes pratiques cliniques, les interventions centrées sur le VFC-BFB doivent être fondées sur les principes de l'approche basée sur la preuve scientifique (*i.e., evidence-based*). Enfin, comme indiqué dans la dernière partie de ce chapitre, une approche individualisée de cette technique pourrait également renforcer son efficacité.

## CHAPITRE 5

### *Problématique générale*

---

Les TSS regroupent un large spectre de symptômes ou plaintes de type physique qui présentent la particularité de ne pas être imputables à une dysfonction ou une lésion organique, tout autant que ceux-ci sont à l'origine d'une souffrance marquée ou d'un retentissement fonctionnel significatif. La nosologie des TSS est complexe. Une grande disparité quant à leur terminologie, à leur caractérisation et à leur classification est mise en évidence au travers des différents champs disciplinaires tant en recherche qu'en pratique clinique. Ces disparités sont inhérentes à des tableaux cliniques très hétérogènes et changeants au cours du temps. Malgré des avancées conséquentes ces dernières années et la multitude de modèles étiopathologiques proposés, comme nous l'avons introduit dans le premier chapitre de la partie théorique, les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'identifier la cause de ces troubles. Un consensus semble toutefois se dégager au travers de la littérature en faveur d'une étiologie de causalités circulaires complexes entre des facteurs sociodémographiques, psychosociologiques (cognitifs, comportementaux, émotionnels) et biologiques (systèmes nerveux central et autonome, système endocrinien, système immunitaire, facteurs génétiques) qui peuvent prédisposer, déclencher et chroniciser le trouble. Au regard de cette complexité, certains chercheurs proposent que ces troubles seraient mieux compris en recherchant des mécanismes communs. Dans ce cadre, certains modèles défendent l'idée de facteurs communs de vulnérabilité, notamment celui du stress. Les TSS sont ainsi considérés comme des troubles liés au stress. En particulier, la piste du dérèglement de l'un des systèmes neurobiologiques du stress, le SNA, en lien avec des facteurs psycho-sociaux, nous a semblé intéressante à examiner plus en détail.

Sur la base des apports théoriques et empiriques présentés tout au long du second chapitre, il peut être attendu qu'une mise à défaut d'un tel système pourrait, au moins pour partie, conduire à des dysrégulations multiniveaux viscérales, neurophysiologiques et cognitivo-émotionnelles, tout en vulnérabilisant l'organisme aux effets délétères du stress. En effet, le SNA est un système de transmission et d'intégration qui régule l'ensemble des fonctions neurovégétatives supportant l'homéostasie et l'allostasie. Ce système est le principal médiateur des relations entre le SNC et les viscères, appréhendé comme une ressource physiologique adaptative et dynamique sous-jacente à l'autorégulation globale de l'organisme. Cet axe nerveux est engagé dans la régulation neurophysiologique, mais également cognitivo-émotionnelle, et est un acteur clé de l'adaptation au stress. L'investigation et la caractérisation de l'état autonome fonctionnel dans les TSS apparaissent dès lors pertinentes dans la mesure où ces troubles sont caractérisés par des atteintes multiniveaux, neurophysiologiques et cognitivo-émotionnelles, et qu'ils sont considérés comme liés au stress. Plusieurs travaux sont ainsi en faveur de l'existence d'une dysautonomie (*i.e.*, anomalies fonctionnelles autonomiques) dans les TSS. Dans cette perspective, un questionnement central de la thèse relève de l'intérêt de l'investigation et de la caractérisation de l'état autonome fonctionnel dans différentes formes de TSS.

Pour ce faire, le poids de la dysautonomie a été évalué plus spécifiquement dans deux types de TSS avec des expressions symptomatiques différentes : le SII et les CNEP. Comme indiqué dans le troisième chapitre, plusieurs travaux rapportent des perturbations autonomiques dans ces deux pathologies et ce, malgré des manifestations symptomatologiques différentes (périphériques *versus* centrales). La dysautonomie pourrait être dans ce cadre un

mécanisme physiopathologique commun malgré une sémiologie très distincte. Toutefois, au regard des résultats hétérogènes et non consensuels mis en évidence dans la littérature, en particulier concernant la dysautonomie au repos (tonique), des preuves empiriques supplémentaires sont nécessaires. De plus, l'étude combinée de plusieurs indicateurs physiologiques (parasymphatique vagal, sympathique cholinergique et adrénérique), moins systématique dans la littérature, semble appropriée afin de caractériser plus intégralement le fonctionnement du SNA. **C'est pourquoi, un objectif central de ce travail de thèse visait à évaluer l'existence d'une dysautonomie au repos (tonique) dans les TSS, SII et CNEP, comparativement à une population témoin non clinique (sujets sains), ceci au travers de plusieurs indicateurs neurovégétatifs (voir Table 5.1).**

En outre, nous l'avons évoqué à plusieurs reprises dans la partie théorique, compte tenu des résultats divergents rapportés quant à l'existence d'anomalies fonctionnelles autonomiques au repos, au sein d'un même TSS et dans différentes expressions des TSS, deux pistes semblent se distinguer dans la littérature : la piste des endophénotypes autonomiques (au repos) et la piste de la dysautonomie phasique. La première, comme nous l'avons souligné dans les chapitres 2 et 3, propose l'identification et l'évaluation de deux endophénotypes « fonctionnels, normo-autonomiques » et « dysfonctionnels, dysautonomiques ». Cette piste souligne l'importance de la recherche d'un sous-typage minutieux des patients au regard de la grande variabilité inter-individuelle retrouvée dans ces populations. Dans cette perspective, la caractérisation du fonctionnement autonome par la prise en considération de certaines caractéristiques physiologiques individuelles (*e.g.*, tonus vagal) pourrait être un marqueur sensible afin de révéler des perturbations toniques du SNA dans les TSS. La seconde piste propose quant à elle l'exploration du SNA de manière dynamique. Des travaux soutiennent en ce sens l'existence de dérégulations autonomiques dans les TSS qui pourraient tout particulièrement se révéler dans les situations au cours desquelles le SNA est mobilisé. Dans la même lignée que la piste des endophénotypes, des indicateurs de la flexibilité du SNA pourraient être plus sensibles que des indicateurs toniques pour objectiver des perturbations du SNA. Cette dernière piste est d'autant plus pertinente que celle-ci s'inscrit dans des théories récentes soutenant la nécessité d'une exploration combinée phasique et tonique du SNA. De plus, au regard des données empiriques et théoriques rapportées dans le présent manuscrit, corroborant l'implication du SNA dans l'adaptation au stress, la caractérisation phasique du SNA dans des troubles liés au stress tels que les TSS apparaît appropriée. Néanmoins, les contributions empiriques relatives à l'investigation de ces deux pistes sont lacunaires. Concernant l'évaluation des endophénotypes, cette piste est récente et par conséquent, très peu de travaux empiriques ont testé cette hypothèse. Concernant la dysautonomie phasique, seulement quelques études ont examiné les phénomènes de réactivité et de récupération face à un événement aversif dans les TSS. Or, selon nous, ces points sont essentiels afin d'offrir une lecture supplémentaire de la dysautonomie dans ces troubles, allant au-delà de l'étude classique du SNA au repos. **Dans cette perspective, deux objectifs découlant de notre objectif central visaient i/ à évaluer l'existence d'une dysautonomie tonique dans les TSS, tout en prenant en considération les endophénotypes autonomiques (au repos), et ii/ à examiner l'existence d'une dysautonomie phasique (*i.e.*, au cours d'une tâche) dans ces mêmes troubles. Ces deux objectifs comprenaient l'étude de notre population clinique, SII et CNEP, en comparaison à notre population témoin non clinique (sujets sains) (voir Table 5.1).**

En outre, pour objectiver la flexibilité du SNA, l'exposition des participants à une tâche mobilisant le SNA était nécessaire. Au regard de l'ensemble des objectifs de la thèse, non seulement une tâche initiant une réactivité physiologique était requise, mais cette tâche devait pouvoir être également utilisée de manière répétée. La finalité était de pouvoir évaluer à plusieurs temps du protocole la flexibilité du SNA qui est un des axes au cœur du



questionnement de la thèse. Toutefois, à notre connaissance, aucune tâche validée dans la littérature ne correspondait aux exigences de nos protocoles expérimentaux. **C'est pourquoi, en préambule des protocoles expérimentaux longitudinaux menés en populations clinique et générale dans cette thèse, une première étude visait à créer et valider les effets de répétition d'une tâche de charge mentale auprès d'une population non clinique (étudiants en psychologie) (voir Table 5.1).**

Par ailleurs, en accord avec une approche biopsychosociale des TSS, la piste du dérèglement du SNA dans ces troubles nous a semblé intéressante à examiner en lien avec des facteurs psycho-sociaux. En effet, outre des perturbations biologiques, les TSS sont également fréquemment associés à une détresse psychologique significative. En particulier, le vécu de stress précoces et les expositions prolongées et/ou excessives à un ou plusieurs stressors ont été reconnues comme centraux dans l'étiopathogénie et, liés à des dérèglements des systèmes neurobiologiques du stress notamment le SNA. A la lumière des contributions théoriques et empiriques développées dans les deux premiers chapitres de ce manuscrit, une évaluation de la prévalence de ces expériences et leurs liens avec le fonctionnement autonome nous a semblé pertinente. Associé à cela, compte tenu des fortes comorbidités psychiatriques et des déficits de régulation cognitivo-émotionnelle retrouvés dans les TSS, l'identification de certaines caractéristiques psychologiques en lien avec le fonctionnement autonome semble tout autant intéressante. La théorie polyvagale (Porges, 1995) et le modèle d'intégration neuroviscérale (Thayer & Lane, 2000) corroborent en ce sens un lien étroit entre le tonus vagal et la régulation cognitivo-émotionnelle. **Dans cette continuité, un autre objectif était d'investiguer la présence d'une vulnérabilité psychologique significative dans les TSS associée à une prévalence plus importante d'expériences de stress. Également, une évaluation des liens existants entre la vulnérabilité psychologique, les expériences de stress et le fonctionnement du SNA, en particulier sa branche vagale, constituait un point essentiel de ce travail de thèse (voir Table 5.1).**

Finalement, dans la mesure où des atteintes multiniveaux centrales-périphériques sont retrouvées dans les TSS, certaines prises en charge pourraient s'avérer particulièrement intéressantes dans l'accompagnement des patients souffrant de ces pathologies. En particulier, nous l'avons justifié au sein du chapitre 4, le VFC-BFB pourrait constituer un outil thérapeutique d'intérêt dans ces troubles étant donné que sa cible privilégiée est le SNA. Cette méthode de remédiation physiologique a reçu ces dernières années une série de validations cliniques et expérimentales. Des effets bénéfiques sur la santé physique mais également mentale ont été observés. Dans ce cadre, l'état actuel des connaissances sur les méthodes de VFC-BFB et sur les TSS fournit un cadre scientifique et médical suffisamment puissant pour engager une évaluation et une prise en charge des patients souffrant de ces pathologies à l'aide du VFC-BFB. Cela est d'autant plus pertinent que cette évaluation s'inscrit pleinement dans les axes de recherche proposés dans les dernières recommandations cliniques concernant les deux TSS d'intérêt, le SII et les CNEP, suggérant la nécessité de développer et de tester des thérapies non médicamenteuses afin d'optimiser les prises en charge et la qualité de vie des patients. De plus, cette méthode répond pleinement aux principes généraux de l'approche biopsychosociale des traitements par une gestion des manifestations périphériques et de la comorbidité psychologique. En effet, le VFC-BFB permettrait de réduire considérablement les comorbidités anxio-dépressives largement identifiées dans les TSS. Toutefois, comme nous l'avons illustré au cours du dernier chapitre de la partie théorique, non seulement très peu de données sont disponibles sur l'efficacité thérapeutique du VFC-BFB dans les TSS, mais des recherches fondamentales supplémentaires sur ses mécanismes sont encore nécessaires car des études suggèrent que des facteurs placebo sont susceptibles d'expliquer des



résultats expérimentaux et cliniques de cette technique. De plus, compte tenu de la part grandissante de la population clinique qui a désormais recours à des techniques de soins non médicamenteuses, une validation scientifique de l'efficacité de ces méthodes est indispensable. C'est pourquoi, dans une perspective d'amélioration des bonnes pratiques cliniques, ce travail de thèse s'inscrit dans une approche basée sur la preuve scientifique, ou *Evidence-based*, visant à évaluer rigoureusement l'efficacité du VFC-BFB. **Pour ce faire, en préambule de l'application thérapeutique du VFC-BFB dans une population clinique auprès de patients souffrant de TSS, un objectif était de valider empiriquement la technique de VFC-BFB en population générale, et ce contre une technique placebo (voir Table 5.1). Fort de ces apports, nous proposons d'apporter des preuves empiriques supplémentaires en termes d'efficacité thérapeutique du VFC-BFB dans les TSS par une évaluation des effets psychologiques et physiologiques de cette méthode auprès de patients souffrant de SII ou de CNEP (voir Table 5.1).**

Enfin, un des enjeux scientifiques actuels consiste à pouvoir prédire l'efficacité de la technique de VFC-BFB selon des caractéristiques individuelles. Dans cette perspective, les endophénotypes autonomiques pourraient être de bons candidats afin de prédire l'efficacité du VFC-BFB. Comme indiqué dans la dernière section du chapitre 4, la pratique du VFC-BFB serait plus efficace chez des personnes présentant initialement un déséquilibre du SNA comparativement à des personnes ne présentant pas un tel déséquilibre. **Ainsi un objectif secondaire à l'évaluation de l'efficacité thérapeutique du VFC-BFB dans les TSS visait à examiner si les effets physiologiques et psychologiques du VFC-BFB dépendaient des profils autonomiques des patients TSS (voir Table 5.1).** De telles contributions, s'inscrivant dans une approche de thérapie individualisée, pourrait ainsi aider les cliniciens à orienter les patients vers des thérapies les plus susceptibles de fonctionner pour eux.

**Table 5.1***Récapitulatif des objectifs de thèse*

OBJECTIFS	ETUDE 1	ETUDE 2	ETUDE 3	ETUDE 4	ETUDE 5
Validation des effets de répétition d'une tâche de charge mentale	X				
Objectivation d'une dysautonomie tonique (au repos) dans les TSS		XX			
Objectivation d'une dysautonomie tonique (au repos) dans les TSS : intérêt des endophénotypes autonomiques		XX			
Objectivation d'une dysautonomie phasique (flexibilité) dans les TSS		XX			
Vulnérabilité psychologique et expériences de stress dans les TSS			XX		
Lien entre vulnérabilité psychologique, expériences de stress et SNA dans les TSS			XX		
Validation empirique des effets psychophysiologiques du VFC-BFB en population générale				X	
Application thérapeutique du VFC-BFB dans les TSS					X
Endophénotypes autonomiques prédicteurs de l'efficacité du VFC-BFB dans les TSS					X

*Note.* X Sujets sains (étudiants en psychologie), X Sujets sains (« tout venant »), X Patients TSS (SII et CNEP).

# CHAPITRE 6

## *Méthodologie générale*

---

En prélude général de la méthodologie utilisée au travers de nos différents protocoles expérimentaux, nous vous présentons dans cette partie la méthodologie commune et le matériel commun dans les études expérimentales menées dans le cadre de ce travail de thèse. Les spécificités propres à chaque étude seront explicitées dans les parties correspondantes du chapitre 7. Il est à noter que certaines des mesures présentées ci-après ne seront ni traitées ni analysées dans le présent manuscrit puisque ces dernières s'inscrivent dans un programme allant au-delà de ce travail de thèse. Nous reportons également, dans cette partie, les procédures statistiques générales communes aux différents protocoles.

### 1. Matériel

#### 1.1. Mesures électrophysiologiques

Les enregistrements des signaux électrophysiologiques étaient synchronisés et se faisaient toujours dans le même ordre avec un module de repos, puis de réactivité à une tâche de charge mentale et enfin de récupération. Ceux-ci étaient réalisés dans une pièce calme en position assise avec une température constante autour de 23°C. Les enregistrements étaient, dans la mesure du possible, toujours réalisés à la même heure chez tous les participants et aux différents temps de mesures pour limiter les biais liés aux variations journalières spontanées des indicateurs physiologiques (Natarajan *et al.*, 2020; Plaza-Florido *et al.*, 2021). Il était précisé au sujet d'éviter tout mouvement brusque durant les phases d'enregistrement afin de prévenir certains artefacts. Le recueil des signaux physiologiques a été réalisé à l'aide des systèmes d'acquisition BIOPAC® (MP 150, CEROM, France) et BioSemi®. La préparation des sujets ainsi que l'acquisition, le traitement et l'analyse des signaux ont été réalisés en accord avec les recommandations de la littérature (voir ci-dessous).

##### 1.1.1. Système d'acquisition BIOPAC®

###### . ECG

L'enregistrement de l'ECG a été effectué à l'aide de 2 électrodes autocollantes à usage unique (EL 503 BIOPAC) placées sur l'épaule droite et sur la peau en région sous costale gauche, selon la position standard DII d'Einthoven (voir Figure 6.1). La fréquence d'échantillonnage a été fixée à 1000 Hz et la largeur de bande du dispositif était de 0.05-35 Hz. Les logiciels Acqknowledge® et Kubios HRV® ont été utilisés respectivement pour l'acquisition et la visualisation des signaux, et l'analyse de la VFC. L'algorithme de correction automatique d'artéfact de Kubios HRV® a été appliqué à l'ensemble des tracés électrocardiographiques (Lipponen & Tarvainen, 2019). Le signal a été ensuite vérifié visuellement et les anomalies restantes ont été supprimées manuellement (Catai *et al.*, 2020; Quintana *et al.*, 2016). De plus, le traitement des signaux a toujours été effectué par le même chercheur en accord avec les dernières recommandations (Plaza-Florido *et al.*, 2020). Le rythme cardiaque a également été rapporté afin de respecter les guidelines quant aux mesures de la vmVFC (Grossman & Taylor,

2007; Plaza-Florido *et al.*, 2021). Les données physiologiques relatives à la VFC (voir chapitre 2, partie 1.1.2) étaient estimées à l'aide des paramètres suivants :

Issus de l'analyse spectrale (via la transformation rapide de Fourier) :

- **Puissance HF absolue en ms<sup>2</sup> [HFms<sup>2</sup>] et le logarithme népérien de la puissance HF [lnHF]** hautes fréquences (0.15-0.40 Hz) – vmVFC
- **EDR en Hz** - paramètre de respiration dérivé de l'ECG - rythme respiratoire moyen

Parmi les différentes mesures possibles de l'activité HF, il a été retenu le HF sous forme absolue (HF ms<sup>2</sup>) et son logarithme népérien (lnHF). Le HF normalisé [HFnu = 100 × HF/(puissance totale - VLF)] n'a pas été retenu en raison du manque de consensus quant à la bande LF utilisée dans le calcul du HFnu, modulée à la fois par le système sympathique et le système parasympathique (Houle & Billman, 1999), et qui serait liée à la régulation du baroréflexe (voir chapitre 2, partie 1.1.2). De ce fait, la bande LF ne peut pas être considérée comme le reflet pure de la VFC à médiation sympathique, et pourrait également refléter dans certaines conditions la vmVFC. Le HFnu peut dès lors perdre de sa sensibilité (Egizio *et al.*, 2011; Rajendra Acharya *et al.*, 2006; Shaffer & Ginsberg, 2017). Or, à ce jour, nous ne connaissons pas les conditions exactes dans lesquelles la bande des LF serait médiée exclusivement par le sympathique, et celles où elle serait médiée exclusivement par le vague. C'est pourquoi, nous avons décidé de rapporter le HFms<sup>2</sup> et son logarithme népérien, afin d'objectiver le plus précisément possible la vmVFC dans l'ensemble de nos modules de repos, de réactivité et de récupération et ce, indépendamment de la bande LF (Pham *et al.*, 2021; Rajendra Acharya *et al.*, 2006; Shaffer & Ginsberg, 2017). D'autant plus que nos protocoles expérimentaux étaient entièrement réalisés avec des mesures répétées et que la fiabilité de la vmVFC était améliorée par l'interprétation conjointe des analyses temporelles et fréquentielles. De plus, seul le lnHF a été traité statistiquement en accord avec les recommandations de la littérature (Pham *et al.*, 2021; Rajendra Acharya *et al.*, 2006; Shaffer & Ginsberg, 2017). Les données descriptives du HF ms<sup>2</sup> ont été reportées.

De plus, les effets de la respiration sur la variabilité cardiaque ont été contrôlés par l'EDR (Charlton, 2017; Varon *et al.*, 2020). Les participants étaient exclus des analyses statistiques physiologiques concernant les analyses spectrales s'ils n'avaient pas une fréquence respiratoire comprise entre 9 et 24 CPM (0.15-0.40 Hz) en raison de la perte de sensibilité des paramètres de fréquences vmVFC (Task Force, 1996).

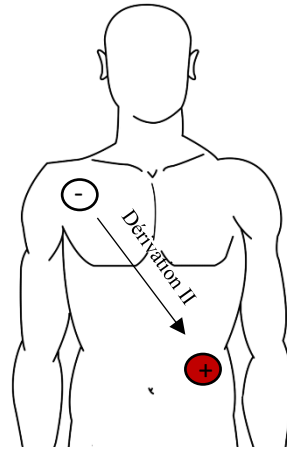
Issus de l'analyse temporelle :

- **RMSSD en ms** - moyenne quadratique des intervalles RR successifs - vmVFC
- **HR en BPM** - rythme cardiaque moyen exprimé en nombre de battements par minute

Parmi les différents indicateurs temporels de la VFC, il a été retenu le RMSSD car ce dernier est considéré comme l'un des index les plus fiables de la vmVFC au travers de la littérature (pour revues, Pham *et al.*, 2021; Shaffer & Ginsberg, 2017). Celui-ci permet également d'apprécier l'influence de la branche parasympathique sur le rythme cardiaque en s'affranchissant de l'influence de l'ASR (Penttila *et al.*, 2001). Le HR a été mesuré afin de respecter les guidelines quant aux mesures de la vmVFC (Grossman & Taylor, 2007; Plaza-Florido *et al.*, 2021).

**Figure 6.1**

Configuration du montage ECG (Hot & Delplanque, 2013)



Note. La masse était mise sur le doigt (AED).

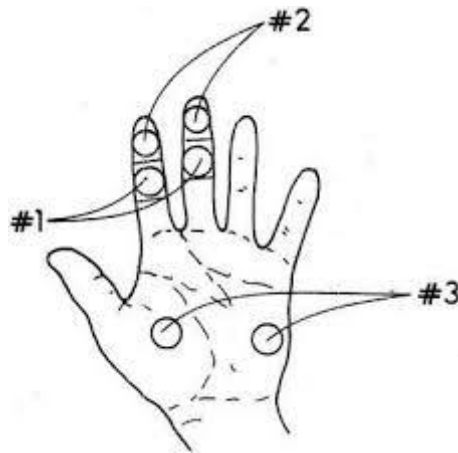
#### AED

L'enregistrement en conductance de l'AED (AED tonique / phasique) était effectué à l'aide de 2 capteurs cutanés (SS3LA BIOPAC, GEL101A isotonic BIOPAC) placés sur la troisième phalange de l'index et du majeur de la main gauche (voir Figure 6.2). La réactivité sympathique était systématiquement contrôlée avant l'enregistrement du signal en demandant au sujet d'effectuer un cycle respiratoire profond. La fréquence d'échantillonnage a été fixée à 1000 Hz (rééchantillonnage à 20 Hz pour l'analyse du signal) et la largeur de bande du dispositif était de 0-10 Hz à l'acquisition et de 0-3 Hz après traitement du signal. Le logiciel Acqknowledge® et la bibliothèque Neurokit2 - package cvxeda (A. Greco *et al.*, 2016) sur Python ont été utilisés respectivement pour l'acquisition, et le traitement et l'analyse de l'AED en accord avec les recommandations de la littérature (pour livre, voir Boucsein, 2012; Society for Psychophysiological Research Ad Hoc Committee on Electrodermal Measures, 2012). Afin de séparer les composantes tonique et phasique du signal, nous avons utilisé la méthode de traitement du signal par déconvolution non-négative (Benedek & Kaernbach, 2010). Les pics ont été considérés comme des RED à partir d'un seuil de 0.05  $\mu\text{S}$  (Benedek & Kaernbach, 2010; pour livre, voir Boucsein, 2012). Avant de procéder aux analyses statistiques, nous avons standardisé les données extraites de l'AED phasique. Les données physiologiques relatives à l'activité du système sympathique (voir chapitre 2, partie 1.1.2), étaient estimées à l'aide des indicateurs suivants :

- **Fréquence des RED / min** – nombre de RED par minute - sympathique cholinergique
- **Amplitude des RED en  $\mu\text{S}$**  – moyenne des amplitudes des RED - sympathique cholinergique
- **Niveau moyen de la composante tonique en  $\mu\text{S}$**  - sympathique cholinergique

**Figure 6.2**

Configuration du montage AED (Hot & Delplanque, 2013)



Note. Le montage 2 a été utilisé dans les études.

#### PPG

L'enregistrement photopléthysmographique était recueilli à l'aide d'un capteur (SS4LA BIOPAC) placé sur la troisième phalange de l'auriculaire de la main gauche. La fréquence d'échantillonnage a été fixée à 1000 Hz et la largeur de bande du dispositif était de 0.05-8 Hz. Le logiciel Acqknowledge® et la bibliothèque Neurokit2 - package PPG clean (Elgendi *et al.*, 2013) sur Python ont été utilisés respectivement pour l'acquisition, et le traitement et l'analyse de la PPG en accord avec les recommandations de la littérature (pour revue, voir Allen, 2007; Lee *et al.*, 2007; pour revue, voir Shelley, 2007). Les données physiologiques relatives à l'activité photopléthysmographique (voir chapitre 2, partie 1.1.2) étaient estimées à l'aide des indicateurs suivants :

- **Amplitude de la composante pulsatile PPG en volts [V]** - sommes des amplitudes PPG - sympathique adrénérrique

#### Activité respiratoire

Les effets de **la fréquence de respiration** sur la variabilité cardiaque ont été contrôlés grâce à l'enregistrement des mouvements respiratoires à l'aide d'une ceinture thoracique (SS5LB BIOPAC) et par l'EDR dérivée de l'ECG (Charlton, 2017; Varon *et al.*, 2020). La fréquence d'échantillonnage a été fixée à 1000 Hz et la largeur de bande du dispositif était de 0.05-10 Hz. Le logiciel Acqknowledge® a été utilisé pour l'acquisition, le traitement et l'analyse du signal respiratoire enregistré par la ceinture respiratoire en accord avec les recommandations (webinar Biopac). Les logiciels Acqknowledge® et Kubios HRV® ont été utilisés respectivement pour l'acquisition et la visualisation des signaux, et l'analyse de l'EDR. Compte tenu des nombreux artéfacts liés à l'utilisation de la ceinture respiratoire, il a été décidé d'utiliser l'EDR en paramètre supplémentaire afin de contrôler correctement le rythme respiratoire des participants. Pour rappel, les participants étaient exclus des analyses statistiques physiologiques concernant les analyses spectrales s'ils n'avaient pas une fréquence respiratoire comprise entre 9 et 24 CPM (0.15-0.40 Hz) en raison de la perte de sensibilité des paramètres de fréquences vmVFC (Task Force, 1996).

## . EGG

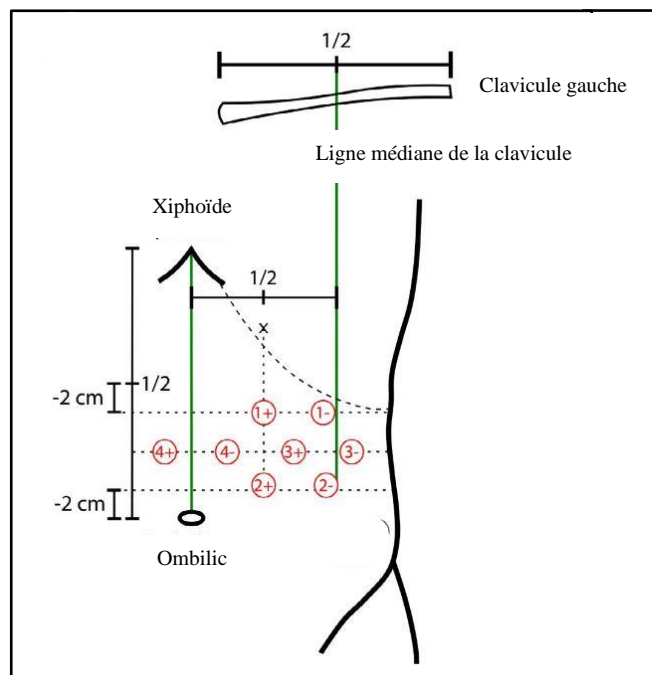
L'activité électrique gastrique était enregistrée à l'aide de 6 électrodes de surface autocollantes à usage unique (EL 503 BIOPAC) placées sur la peau de l'abdomen (voir Figure 6.3). La fréquence d'échantillonnage a été fixée à 1000 Hz et la largeur de bande du dispositif était de 0-1 Hz. La peau des participants a été préparée rigoureusement (alcool, gel abrasif ELPREP® BIOPAC, gel conducteur SIGNAGEL®) et l'acquisition, le traitement et l'analyse des signaux ont été réalisés en accord avec les recommandations de la littérature (Wolpert *et al.*, 2020). Les logiciels Acqknowledge® et la bibliothèque NeuroKit2 sur Python ont été utilisés respectivement pour l'acquisition des signaux, et le traitement et l'analyse du signal EGG. Les variables mesurées sont les ondes lentes gastriques (voir chapitre 2, partie 1.1.2) estimées à l'aide des paramètres suivants issus de l'analyse spectrale:

- **Puissance spectrale normalisée - Bradygastrie (1-2 CPM)**
- **Puissance spectrale normalisée - Normogastrie (2-4 CPM)**
- **Puissance spectrale normalisée - Tachygastrie (4-8 CPM)**
- **Puissance spectrale normalisée - Duodénale (8-12 CPM)**

Les puissances spectrales ont été normalisées par la puissance spectrale totale (1-12 CPM). Cette mesure n'a pas été traitée dans le présent travail.

**Figure 6.3**

*Configuration du montage bipolaire EGG (Wolpert *et al.*, 2020)*



*Note.* La dérivation 2 n'a pas été utilisée dans les études.



### 1.1.2. Système d'acquisition BioSemi®

#### . Activité électroencéphalographique [EEG]

Les signaux EEG<sup>3</sup> ont été acquis à l'aide d'un casque 64 électrodes actives (montage 10 – 20) à une fréquence d'échantillonnage de 1024 Hz et une bande passante de 0-208 Hz. Les signaux EEG ont été prétraités en utilisant la bibliothèque MNE sur Python. Les mauvaises chaînes EEG (électrode délivrant aucun signal ou ayant une variabilité extrême due à un mauvais contact avec le scalp) ont été retirées. Un filtre FIR notch entre 48 et 52 Hz ainsi qu'un filtre FIR passe-bande entre 1-40 Hz (conception MNE firwin) ont été appliqués pour réduire le pic de fréquence de 50 Hz et pour sélectionner les fréquences du signal EEG d'intérêts. Chaque signal d'électrode a ensuite été référencé par la moyenne globale de l'ensemble des électrodes et les mauvaises chaînes ont été interpolées. Le signal a été divisé en époques de 2 secondes et sous-échantillonné à 200 Hz pour diminuer la durée computationnelle. Une analyse en composantes indépendantes avec la méthode fastICA a été réalisée pour réduire l'impact des mouvements oculaires. L'algorithme automatique AutoReject ( $n\_interpol = [4, 8, 12]$  ;  $consensus = \{i \times 0.1, i \in [1: 10]\}$ ) a ensuite été appliqué pour retirer les époques artéfactés par des chaînes à variance élevée (bruits d'origine musculaire, chaînes qui se déconnectent momentanément), ou interpoler les chaînes déterminées comme bruitées au sein d'un époque (Jas *et al.*, 2016, 2017). Les variables mesurées issues de l'analyse spectrale sont :

- **Puissance delta (1-4 Hz)**
- **Puissance thêta (4-8 Hz)**
- **Puissance alpha (8-13 Hz)**
- **Puissance bêta (13-30 Hz)**
- **Puissance gamma (30-45 Hz)**

Cette mesure n'a pas été traitée dans le présent travail.

## 1.2. Mesures psychologiques

Nous avons utilisé des échelles avec des qualités psychométriques satisfaisantes (voir Annexe I). Concernant l'évaluation de la qualité psychométrique des questionnaires, le logiciel R® a été utilisé pour calculer les coefficients alpha ( $\alpha$ ) (Cronbach, 1951) et oméga total ( $\omega_t$ ) (McDonald, 1985, 1999) en accord avec les recommandations de la littérature (Dimitrov, 2014; A. A. Edwards *et al.*, 2021; Kalkbrenner, 2021; Zinbarg *et al.*, 2005). Nous notons également que les questionnaires anglais non validés en français ont été intégralement traduits en français en suivant une procédure de rétro-translation (Brislin, 1970). L'évaluation des variables psychologiques était effectuée à l'aide des questionnaires auto-rapportés suivants :

### 1.2.1. Questionnaires de type « trait »

- Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire version B - **BVAQ-B** (Vorst & Bermond, 2001) en version française (Deborde *et al.*, 2004) visait à mesurer le niveau d'alexithymie. Cette sous-échelle comporte 20 items que le sujet doit coter sur une échelle de Likert de 1 (*désaccord complet*) à 5

<sup>3</sup> L'activité EEG est issue de l'activité électrique cérébrale générée par le fonctionnement neuronal.

(*accord complet*) (voir Annexe II). Un score total était ensuite calculé dont la valeur est d'autant plus importante que le niveau d'alexithymie est élevé.

- Big Five Inventory-Neuroticisme - **BFI-N** (John *et al.*, 1991) en version française (Plaisant *et al.*, 2005) visait à mesurer le niveau d'instabilité émotionnelle (neuroticisme). Cette sous-échelle comporte 8 items que le sujet doit coter sur une échelle de Likert de 1 (*désapprouve fortement*) à 5 (*approuve fortement*) (voir Annexe III). Un score total était ensuite calculé dont la valeur est d'autant plus importante que le niveau de neuroticisme est élevé.
- State-Trait Anxiety Inventory - **STAI Y-B** (Spielberger *et al.*, 1983) en version française (Bruchon-Schweitzer & Paulhan, 1993) visait à mesurer le niveau d'anxiété en général. Cette sous-échelle comporte 20 items que le sujet doit coter sur une échelle de Likert de 1 (*Non*) à 4 (*Oui*) (voir Annexe IV). Un score total était ensuite calculé dont la valeur est d'autant plus importante que le niveau d'anxiété trait est élevé.
- **Brief Coping** (Carver, 1997) en version française (Muller & Spitz, 2003) visait à évaluer les styles de coping des participants. Cette échelle comporte 28 items que le sujet doit coter sur une échelle de Likert de 1 (*pas du tout*) à 4 (*toujours*) (voir Annexe V). Cinq scores ont été ensuite calculés : un score relatif au style évitement, au style réévaluation cognitive, au style résolution de problème, au style recherche de soutien social et au style distraction (Doron *et al.*, 2014). Pour chaque score, plus les scores sont hauts, plus la personne utilise habituellement ce style de coping.
- Social Support Questionnaire version abrégée - **SSQ6** (Sarason *et al.*, 1987) en version française (Bruchon-Schweitzer *et al.*, 2003) visait à mesurer le niveau de soutien social perçu en 6 items (voir Annexe VI). Deux scores ont été ensuite calculés : un score de disponibilité et un score de satisfaction dont les valeurs sont d'autant plus importantes que les degrés de disponibilité et de satisfaction sont élevés.
- Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness version 2 - **MAIA-2** (Mehling *et al.*, 2018) visait à mesurer le niveau de sensibilité intéroceptive. Cette échelle comporte 37 items que le sujet doit coter sur une échelle de Likert de 0 (*jamais*) à 5 (*toujours*) (voir Annexe VII). Huit scores ont été calculés comme préconisé par les auteurs : prise de conscience (conscience de sensations corporelles inconfortables, confortables et neutres), distraction (tendance à ne pas ignorer ou à ne pas se distraire par rapport aux sensations de douleur ou d'inconfort), inquiétude (tendance à ne pas s'inquiéter ou à ne pas éprouver de détresse émotionnelle par rapport à des sensations de douleur ou d'inconfort), régulation attentionnelle (capacité à maintenir et à contrôler l'attention portée aux sensations corporelles), conscience émotionnelle (conscience du lien entre les sensations corporelles et les états émotionnels), autorégulation (capacités à réguler la détresse par l'attention portée aux sensations corporelles), écoute du corps (écoute active du corps pour une meilleure compréhension de l'état interne) et confiance (confiance et sûreté dans les expériences corporelles). Globalement des scores plus élevés indiquent une meilleure sensibilité intéroceptive.
- Life Experiences Survey – **LES** (Sarason *et al.*, 1978) visait à mesurer l'impact négatif des événements de vie majeurs. Cette échelle comporte 50 items que le sujet doit coter comme vécu ou non vécu puis évaluer sur une échelle de Likert de -3 (*extrêmement négatif*) à +3 (*extrêmement positif*) (voir Annexe VIII). Dans cette étude, une version modifiée de la LES a été utilisée, dans

laquelle les sujets documentent la présence et l'impact perçu des événements de la vie adulte qui se sont produits depuis l'âge de 18 ans jusqu'au moment où ils ont rempli le questionnaire. Un score d'impact total était ensuite généré (somme des scores d'impact des événements de la vie perçus positivement et négativement). Des scores plus élevés indiquent un impact global plus positif et des scores plus faibles indiquent un impact global plus négatif.

- Daily Hassles Scale – **DHS** (Kanner *et al.*, 1981) visait à mesurer la fréquence, la sévérité et l'intensité des événements de vie mineurs (tracas quotidiens). Cette échelle est constituée de 117 items que le sujet doit coter comme vécu ou non vécu puis évaluer sur une échelle de Likert de 1 (*peu grave*) à 3 (*extrêmement grave*) (voir Annexe IX). Trois scores ont été ensuite générés : un score de fréquence, un score de gravité cumulée et un score d'intensité (score de gravité cumulée divisé par le score de fréquence). Plus ces scores sont élevés, plus la fréquence, la sévérité et l'intensité des tracas quotidiens sont importantes.
- Childhood Trauma Questionnaire-Short Form – **CTQ** (Bernstein *et al.*, 2003) en version française (Paquette *et al.*, 2004) visait à évaluer les maltraitances infantiles. Cette échelle comprend 28 items que le sujet doit coter sur une échelle de Likert de 1 (*jamais vrai*) à 5 (*très souvent vrai*) (voir Annexe X). Cinq scores étaient ensuite calculés : abus physique, abus sexuel, abus émotionnel, négligence physique et négligence émotionnelle dont les valeurs sont d'autant plus importantes que les niveaux de traumatisme précoce sont élevés. Également, un score de déni a été calculé dont la valeur est d'autant plus haute que la minimisation des traumatismes est importante.

#### 1.2.2. Questionnaires de type « état »

- Positive And Negative Affect Schedule – **PANAS** (Watson *et al.*, 1988) en version française (Caci & Baylé, 2007) visait à mesurer le niveau d'affectivité positive et négative. Cette échelle comporte 20 items que le sujet doit coter sur une échelle de Likert de 1 (*très peu ou pas du tout*) à 5 (*énormément*) (voir Annexe XI). Un score de positivité a été ensuite généré (score d'affectivité négative soustrait au score d'affectivité positive) dont la valeur est d'autant plus importante que le niveau de positivité est élevé.
- State-Trait Anxiety Inventory - **STAI Y-A** (Spielberger *et al.*, 1983) en version française (Bruchon-Schweitzer & Paulhan, 1993) visant à mesurer le niveau d'anxiété et utilisée dans sa version état. Cette sous-échelle comporte 20 items que le sujet doit coter sur une échelle de Likert de 1 (*non*) à 4 (*oui*) (voir Annexe XII). Un score total était ensuite calculé dont la valeur est d'autant plus importante que le niveau d'anxiété état est élevé.
- Perceived-stress scale – **PSS** (Cohen *et al.*, 1983) en version française (Bellinghausen *et al.*, 2009) visait à mesurer le niveau de stress perçu. Cette échelle est constituée de 10 items que le sujet doit coter sur une échelle de Likert de 0 (*jamais*) à 3 (*en permanence*) (voir Annexe XIII). Compte tenu du débat sur l'unidimensionnalité de cette échelle (Hewitt *et al.*, 1992), nous avons calculé deux scores : score de détresse perçue dont les valeurs sont d'autant plus importantes que le niveau de détresse perçue est élevé, et score de capacité perçue à faire face dont les valeurs sont d'autant plus importantes que le niveau de capacité perçue à faire face est faible.

- Échelles visuelles analogiques – **EVA** créées afin d’apprécier le niveau de stress perçu. Quatre sous-échelles de type Likert de 0 (*pas du tout*) à 10 (*extrêmement*) étaient présentées avec les questions suivantes : « à quel point je me sens nerveux », « à quel point les choses vont comme je veux » (score inverse), « à quel point je me sens détendu » (score inverse), et « à quel point je me sens calme » (score inverse) (voir Annexe XIV). Un score composite du niveau de stress perçu (0-40) a été ensuite calculé en additionnant les quatre scores de stress perçu obtenus dans chacune des sous-échelles. Nous avons ramené ce score sur 10. Plus la valeur était proche de 10, plus le stress perçu était élevé.
- Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale - **CES-D** (Radloff, 1977) en version française (Fuhrer & Rouillon, 1989) visait à mesurer le niveau de symptomatologie dépressive. Cette échelle comprend 20 items que le sujet doit coter sur une échelle de Likert de 1 (*jamais*) à 5 (*souvent*) (voir Annexe XV). Un score total a été ensuite calculé dont les valeurs sont d’autant plus importantes que le niveau de symptomatologie dépressive est haut.
- Satisfaction With Life Scale – **SWLS** (Diener *et al.*, 1985) en version française (Blais *et al.*, 1989) visait à évaluer le niveau de satisfaction de vie en 5 items que le sujet doit coter sur une échelle de Likert de 1 (*fortement en désaccord*) à 7 (*fortement en accord*) (voir Annexe XVI). Un score total a été ensuite calculé dont les valeurs sont d’autant plus importantes que le niveau de satisfaction de vie est élevé.
- Coping Flexibility Scale – **CFS** (T. Kato, 2012) et une **EVN** en 10 points. La CFS visait à mesurer la flexibilité du coping et comportait 10 items que le sujet devait coter sur une échelle de Likert de 1 (*très applicable*) à 4 (*non applicable*) (voir Annexe XVII). Un score total a été ensuite calculé dont les valeurs sont d’autant plus importantes que la rigidité du coping est importante. La seconde échelle a été créée afin d’apprécier l’efficacité perçue du coping avec la question suivante : « à quel point trouvez-vous que les stratégies que vous avez utilisées pour faire face à la situation ont été efficaces ? ». Les sujets avaient pour consigne de coter leur perception de 0 (*pas du tout efficaces*) à 10 (*extrêmement efficaces*) (voir Annexe XVIII). Plus le score était proche de 10, plus le sentiment d’efficacité vis-à-vis du coping était élevé.
- Illness Cognition Questionnaire for chronic disease - **ICQ-18** (Evers *et al.*, 2001) visait à mesurer le niveau d’acceptation de la maladie. Cette échelle comporte 18 items que le sujet doit coter sur une échelle de Likert de 1 (*pas du tout d’accord*) à 4 (*complètement d’accord*) (voir Annexe XIX). Trois scores ont été ensuite calculés : un score d’impuissance, un score d’acceptation et un score de bénéfices perçus. Plus le score d’impuissance est bas et, plus les scores d’acceptation et de bénéfice perçu sont hauts, plus le niveau d’acceptation de la maladie est élevé.

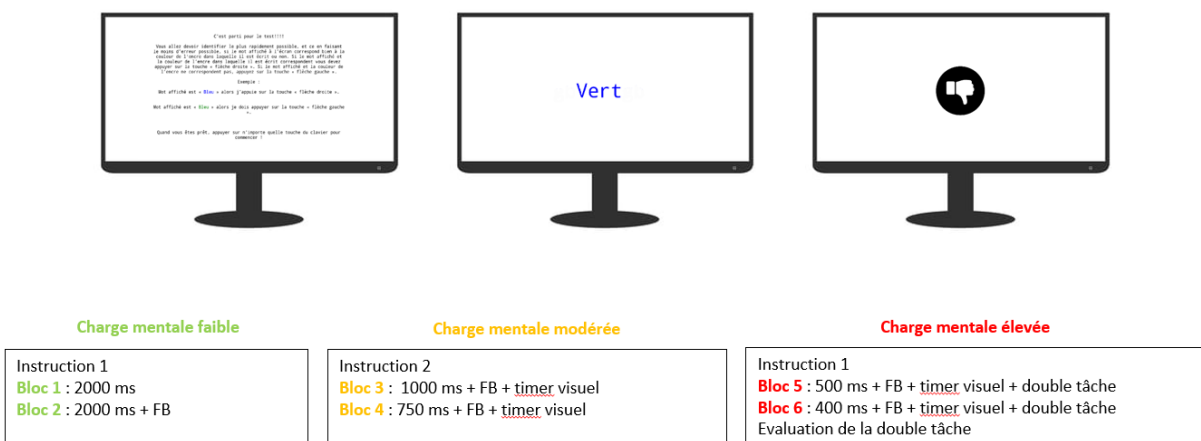
### 1.3. Tâche de charge mentale

Une tâche de charge mentale informatisée (voir Figure 6.4) a été créée spécifiquement pour être utilisée dans nos protocoles de recherche à l’aide du logiciel OpenSesame®. Cette tâche est apparentée à une tâche de Stroop avec pour consigne d’identifier le plus rapidement possible en faisant le moins d’erreur possible si le mot affiché à l’écran correspond bien à la couleur de l’encre dans laquelle il est écrit ou non. Il est demandé aux sujets d’appuyer sur une certaine touche du clavier dans le cas où le mot affiché et la couleur de l’encre correspondent et sur une autre touche en l’absence de correspondance. Trois versions de la tâche similaires, mais non identiques,

d'une durée moyenne de dix minutes, ont été créées afin de limiter les effets d'habitation. Chaque version dispose de quelques particularités (e.g., couleurs et mots proposés). L'objectif était que le participant réalise une version de la tâche à chacun des temps de mesure. Les versions étaient réalisées dans un ordre aléatoire. Chaque version se décompose en 6 blocs de 20 essais qui visent progressivement à augmenter les niveaux de stress perçu et d'activation physiologique chez les individus via l'augmentation de la charge mentale liée à la tâche. Les blocs 1 et 2 sont associés à une charge mentale faible, les 3 et 4 à un charge mentale modérée et enfin les blocs 5 et 6 à une charge mentale élevée. L'augmentation de la charge mentale est rendue possible par la diminution progressive du temps de présentation des mots (de 2000 ms dans le bloc 1 à 400 ms dans le bloc 6), de l'insertion de feedback, de changements de consignes, de contraintes temporelles et, dans les derniers blocs, de la nécessité de réaliser une autre tâche en parallèle. De plus, une composante socio-évaluative a été ajoutée par le biais d'une rétroaction fictive sur les performances réalisées par d'autres participants à la tâche. A la fin des blocs 2, 4 et 6 une fenêtre s'affiche à l'écran avec les performances individuelles réelles du participant et les performances moyennes fictives des autres participants qui sont systématiquement supérieures aux performances individuelles. Ces éléments visent à renforcer l'impression que les autres participants avaient réalisé de meilleures performances à la tâche.

Figure 6.4

Tâche de charge mentale



Note. Les affichages sur les écrans sont donnés à titre d'exemple. Le texte affiché sur le premier écran fait référence à une des consignes donnée au cours de la tâche : « vous allez devoir identifier le plus rapidement possible, et ce en faisant le moins d'erreur possible si le mot affiché à l'écran correspond bien à la couleur de l'encre dans laquelle celui-ci est écrit ou non. Si le mot affiché et la couleur de l'encre correspondent vous devez appuyer sur la touche flèche droite. Si le mot affiché et la couleur de l'encre ne correspondent pas, vous devez appuyer sur la touche flèche gauche. Quand vous êtes prêt, appuyer sur n'importe quelle touche du clavier pour commencer ». Les trois versions de la tâche de charge mentale se décomposent en 6 blocs de 20 essais. Les blocs 1 et 2 sont associés à une charge mentale faible, les 3 et 4 à un charge mentale modérée et enfin les blocs 5 et 6 à une charge mentale élevée.

#### 1.4. Logiciel de VFC-BFB (emWave Pro®)

Le logiciel emWave Pro® est un système distribué par Heart Math Institute CA USA, revendeur France PiConseil. Il comporte un capteur photopléthysmographique placé sur le lobe d'une oreille (voir Figure 6.5). Ce logiciel a été utilisé comme outil de pratique du VFC-BFB dans certains de nos protocoles expérimentaux. Cet outil a été choisi car il permet une bonne observance et de suivre la compliance des participants.

**Figure 6.5**

Logiciel emWave Pro®



## 2. Analyse des données

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel R® version 4.1.0 (<http://www.R-project.org>). La valeur alpha pour la signification statistique a été fixée à  $p \leq .05$ . **Dans le manuscrit, le  $p$  exact est rapporté quand sa valeur se situe entre  $p \geq .001$  et  $p \leq .100$ . Une valeur de  $p \leq .001$  a été notée tel quel et une valeur de  $p \geq .100$  a été notée *ns*.** Pour chaque analyse réalisée, les outliers statistiques ont été identifiés par les méthodes des résidus supprimés studentisés (outlier si valeur supérieure à 3 ou inférieure à  $-3$ ) et de la distance de Cook (tri par ordre décroissant et outlier si saut de deux fois la valeur précédente) sur les différents scores dans chaque condition expérimentale. Les valeurs supérieures au troisième quartile + 1.5 fois l'écart interquartile [ $Q3 + 1.5 \times EI$ ] ou inférieures au premier quartile + 1.5 fois l'écart interquartile [ $Q1 + 1.5 \times EI$ ], étaient également considérées comme des valeurs aberrantes. Pour chaque analyse réalisée, les données identifiées comme des outliers ont été supprimées, lorsqu'elles étaient identifiées comme tel dans chacune de ces trois méthodes. Les différentes conditions d'application des tests statistiques utilisés ont été vérifiées dans chacune des conditions et ont été respectées sauf indication contraire. Le test de Shapiro-Wilk et une inspection visuelle des données (QQ plot) ont été réalisés pour vérifier la normalité. En cas de défaut de normalité, nous avons appliqué une transformation non linéaire des données en fonction de la forme de la distribution (fonction `Normalize()` du package {QuantPsyc} sur R®). Compte tenu que les problèmes d'hétérogénéité des variances sont exacerbés par des échantillons d'effectifs inégaux (Howell, 2006), le test de Levene a été réalisé pour vérifier l'homogénéité des variances (homoscédasticité) dans les analyses visant à comparer des groupes. Si une hétérogénéité des variances était mise en évidence, une correction de Welch était appliquée. Le test de Mauchly a été utilisé pour évaluer l'hypothèse de sphéricité et les corrections de Greenhouse-Geisser ( $\epsilon < .75$ ) ou de Huynh-Feldt ( $\epsilon > .75$ ) ont été utilisées si la sphéricité n'était pas respectée. Pour les questionnaires de type « état » et « trait » comprenant des sous-scores, les valeurs de  $p$  significatives ont été corrigées avec la méthode de Bonferroni (Banyard & Miles, 2007). Les intervalles de confiance [IC] à 95 % et les tailles d'effets ont été reportés (voir Table 6.1).

**Table 6.1***Estimations des tailles d'effet (Bakeman, 2005; Cohen, 1992; Tomczak & Tomczak, 2014)*

Estimateurs	Petite taille d'effet	Moyenne taille d'effet	Grande taille d'effet
$\eta^2_p$	$\geq .02$ et $\leq .13$	$> .13$ et $\leq .26$	$> .26$
$\eta^2_G$	$\geq .02$ et $\leq .13$	$> .13$ et $\leq .26$	$> .26$
$d$	$\geq .20$ et $\leq .50$	$> .50$ et $\leq .80$	$> .80$
$r$	$\geq .10$ et $\leq .30$	$> .30$ et $\leq .50$	$> .50$
$\phi$	$\leq .29$	$> .29$ et $\leq .50$	$> .50$
$V$	$\leq .29$	$> .29$ et $\leq .50$	$> .50$

*Note.*  $\eta^2_p$  : Êta-carré partiel.  $\eta^2_G$  : Êta-carré généralisé.  $d$  :  $d$  de Cohen.  $r$  : Coefficient  $r$  calculé en divisant la statistique du test Z par la racine carrée de la taille totale de l'échantillon N ( $Z/\sqrt{N}$ ).  $\phi$  : Coefficient Phi.  $V$  :  $V$  de Cramer.

Concernant les études menées en population clinique, compte tenu des effectifs faibles et inégaux de patients CNEP comparativement aux patients SII, nous avons décidé de ne pas intégrer les données relatives aux patients souffrant de CNEP dans les analyses statistiques de ce travail de thèse. Les données descriptives ont toutefois été reportées.

Pour finir, l'ensemble des analyses de données concernant le module de réactivité (tâche de charge mentale) ont été réalisées uniquement sur les blocs 2, 3, 4, 5 et 6 de la tâche<sup>4</sup>.

<sup>4</sup> Le bloc un n'était pas inclus dans les analyses statistiques finales car il a été considéré comme un bloc d'entraînement. Ce choix a été fait en accord avec l'existence d'un potentiel biais relatif à une augmentation du système sympathique non pas en lien avec une réactivité émotionnelle mais davantage lié à une mobilisation du système sympathique après une période de repos.



## CHAPITRE 7

### *Études expérimentales*

---

#### 1. Validation des effets de répétition d'une tâche de charge mentale : ÉTUDE 1

Cette étude visait à valider les effets de répétition d'une tâche de charge mentale en préambule des protocoles expérimentaux longitudinaux menés en populations clinique et générale. La finalité était de pouvoir évaluer à plusieurs temps de mesure la flexibilité du SNA qui est un des axes au cœur du questionnement de ma thèse.

##### 1.1. Objectifs

L'objectif de cette étude consistait en la validation d'une tâche de charge mentale en situation de tests et de deux re-tests, par le biais des mesures de la réaction physiologique (flexibilité du SNA) et de la réaction comportementale (stress perçu et anxiété) associée. En effet, même si divers modèles expérimentaux de stress mental ont été proposés et utilisés en laboratoire pour examiner les réponses psychophysiologiques associées, une limite forte était la validité du test re-test dans les études longitudinales. Aucune tâche de charge/stress mental n'a été validée en situation de mesures répétées « rapprochées ». C'est pourquoi, un des enjeux de ce travail était de valider les effets de répétition d'une tâche d'induction de charge mentale en préambule des protocoles expérimentaux. Plus précisément, deux des objectifs de cette thèse étant l'exploration de la flexibilité du SNA dans les TSS et l'évaluation de l'efficacité de la technique du VFC-BFB sur la flexibilité du SNA, nous avons donc cherché à développer une tâche permettant i/ d'induire une réponse physiologique autonome d'activation de la phase d'alarme (voir chapitre 2, partie 2.3.1) se traduisant par un retrait vagal et une augmentation de l'AED reflétant la composante émotionnelle cholinergique du système sympathique et ii/ d'induire une réponse comportementale par une augmentation du niveau de stress perçu et de l'anxiété état et ce, à plusieurs temps de mesures.

##### 1.2. Participants

Une analyse de puissance a été réalisée avec le logiciel G\*Power 3 (Faul *et al.*, 2007) pour déterminer *a priori* la taille de l'échantillon nécessaire à cette étude. L'analyse de puissance pour une ANOVA à deux facteurs intra-sujets a été réalisée pour une taille d'effet ( $\eta_p^2$ ) de .23 qui a été obtenue sur l'un des critères de jugement principal (AED phasique - fréquence des RED) dans une étude antérieure portant sur la validation d'une tâche de stress mental (C. Dantzer *et al.*, 2014). La taille d'effet obtenue sur cette étude étant très forte ( $\eta_p^2 = .23$ ), l'analyse de puissance fixant une puissance à .95 avec un niveau de signification (alpha) de .05 a rapporté un échantillon nécessaire de 11 participants. Néanmoins, pour pouvoir répondre à l'ensemble des hypothèses (vmVFC et variables comportementales), et aux éventuels abandons ou artefacts rendant les données inutilisables, une taille

d'échantillon d'au moins 50 participants a été estimée (C. Dantzer *et al.*, 2014; Reinhardt *et al.*, 2012). Cette étude a été pré-enregistrée sur Open Science Framework<sup>5</sup> [OSF].

Cette étude a été proposée à 51 sujets majeurs : 7 hommes et 54 femmes ( $M_{\text{âge}} = 19.68$  ans ;  $ET_{\text{âge}} = 2.18$ ) en licence de psychologie au sein de l'Université Savoie Mont Blanc [USMB]. Les participants ont reçu un bon d'expérience (point bonus pour les examens de certains enseignements en psychologie) en échange de leur participation. Les critères d'exclusion étaient l'existence de daltonisme et/ou de comorbidités neurologiques, psychiatriques, cardiaques et/ou en lien avec des dysfonctionnements autonomes diagnostiqués. Les sujets ne devaient prendre aucun traitement pharmacologique susceptible d'affecter le SNA (*e.g.*,  $\alpha$ - ou  $\beta$ -bloquants). Enfin, les personnes ne parlant pas le français couramment ne pouvaient pas participer à cette recherche. Ces conditions de recrutement étaient explicitées dans l'annonce présentant l'expérience sur le site du département de psychologie de l'USMB, où les étudiants pouvaient s'inscrire aux expérimentations. Il était également demandé aux participants inclus de ne pas pratiquer d'activité physique, de ne pas consommer de café, thé, boissons excitantes et/ou tabac deux heures avant l'expérience tel que recommandé dans le guide de bonnes pratiques pour les mesures électrophysiologiques neurovégétatives (Laborde *et al.*, 2017; Plaza-Florido *et al.*, 2021). Les participants étaient informés du déroulement de l'étude et un consentement libre et éclairé était demandé avant toute participation (voir Annexe XX). L'objectif principal de la recherche leur était explicité précisément lors du dernier entretien et un débriefing était systématiquement réalisé. En effet, afin de respecter des conditions expérimentales optimales et davantage écologiques, l'objectif réel ne pouvait être dévoilé aux participants avant la réalisation de l'étude. C'est pourquoi, celle-ci était introduite aux participants comme une étude évaluant les liens entre le SNA et le fonctionnement exécutif. Cette recherche a été approuvée par le comité d'éthique de l'USMB, France (référence C.E.R.E.U.S : CER\_2021\_3).

### 1.3. Matériel

Le matériel utilisé dans cette étude comprenait le BIOPAC pour mesurer l'ECG et l'AED, deux questionnaires « état » : STAI Y-A et EVA, et la tâche de charge mentale (voir chapitre 6, partie 1). Celui-ci a été utilisé à chacune des sessions de mesures (T1, T2 et T3). Les enregistrements des signaux électrophysiologiques étaient réalisés assis, durant le module de repos (10 minutes, les yeux fermés), puis de réactivité à une tâche de charge mentale (10 minutes) et enfin de récupération (10 minutes, les yeux fermés) (voir Figure 7.1).

### 1.4. Procédure expérimentale

Cette étude a nécessité trois visites analogues (T1, T2 et T3) dans les box expérimentaux de l'USMB d'une durée d'une heure chacune (voir Figure 7.1). Une durée d'au moins 48 heures était nécessaire entre chacune des visites. Nous mentionnons que les trois visites étaient identiques en termes de procédure. La seule modification entre les visites était la version de la tâche à laquelle le sujet était exposé. Pour rappel, les trois versions de la tâche

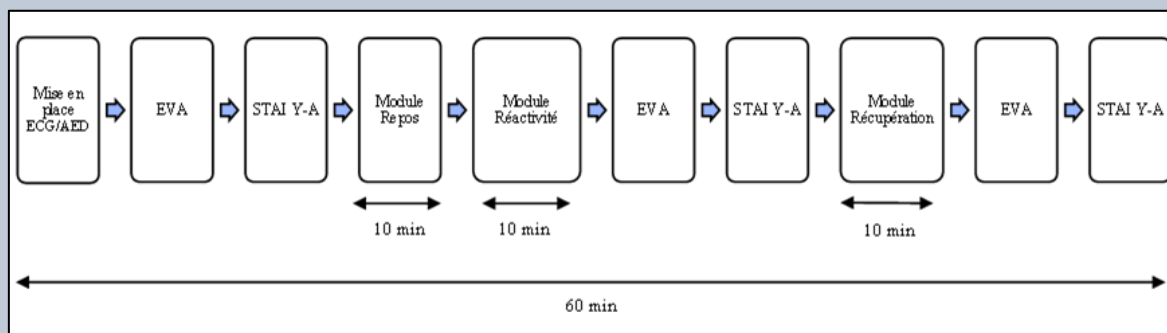
---

<sup>5</sup> [https://osf.io/9q4rt/?view\\_only=4297c84b10a3483abbe9f147e7a0d572](https://osf.io/9q4rt/?view_only=4297c84b10a3483abbe9f147e7a0d572)

ont été réalisées par l'ensemble des participants dans un ordre aléatoire. En outre, les modules de mesures électrophysiologiques au repos<sup>6</sup>, en réactivité<sup>7</sup> et en récupération<sup>8</sup> étaient chacun précédés de consignes précises.

**Figure 7.1**

*Déroulement type d'une visite*



*Note.* Les trois visites étaient identiques en termes de procédure. Le module de réactivité consistait à réaliser la tâche de charge mentale.

### 1.5. Hypothèses

Les effets présentés ci-dessous sont attendus en situation de test et de deux re-tests (T1, T2 et T3).

Au niveau physiologique, nous nous attendions à observer un effet de la tâche de charge mentale sur le SNA phasique (flexibilité) indiqué par :

- une diminution de l'activité parasympathique vagale (retrait vagal) indexée par une diminution de la vmVFC (RMSSD, lnHF) pendant le module de réactivité (tâche de charge mentale).
- une augmentation de l'activité sympathique cholinergique indexée par une augmentation de l'AED phasique (fréquence des RED, amplitude des RED) et tonique (niveau moyen tonique) pendant le module de réactivité.
- une augmentation de l'activité parasympathique vagale (rebond vagal) indexée par une augmentation de la vmVFC (RMSSD, lnHF) pendant le module de récupération (après la tâche).
- une diminution de l'activité sympathique cholinergique indexée par une réduction de l'AED phasique (fréquence des RED, amplitude des RED) et tonique (niveau moyen tonique) pendant le module de récupération.

<sup>6</sup> Les consignes précises étaient les suivantes : « Je vais maintenant enregistrer votre activité physiologique pendant une dizaine de minutes. Je vais vous demander de placer vos mains sur vos cuisses, paumes de main vers le haut. Pendant l'enregistrement, je vous demanderai de bien laisser vos yeux fermés, de bouger le moins possible et de ne pas parler s'il vous plaît. Je vais vous demander maintenant de fermer les yeux puis d'essayer de vous détendre en laissant aller vos pensées, en laissant vagabonder votre esprit. »

<sup>7</sup> Les consignes précises étaient les suivantes : « Cette tâche vise à évaluer votre fonctionnement exécutif et voir comment vous réagissez physiologiquement. La tâche mesure trois de vos fonctions exécutives principales : la première fonction évaluée est votre attention focalisée c'est-à-dire à quelle point vous réussissez à maintenir votre attention sur une certaine durée, la deuxième est la flexibilité mentale c'est-à-dire à quelle point vous réussissez à sortir d'une tâche pour vous réinvestir dans une autre tâche soit votre capacité à switcher entre plusieurs tâches et la dernière est votre capacité d'inhibition c'est-à-dire à quel point vous réussissez à bloquer un comportement qui est normalement automatique chez vous. L'objectif est de faire du mieux que vous pouvez en allant le plus rapidement possible et en faisant le moins d'erreurs possible. Toutes les consignes seront expliquées au fur et à mesure de la tâche, la tâche se terminera quand vous verrez apparaître à l'écran merci pour votre participation. Je vais maintenant vous demander de placer votre main gauche paume de main vers le haut sur votre cuisse gauche et pendant la réalisation de la tâche, je vous demanderai de bouger le moins possible et de ne pas parler s'il vous plaît. »

<sup>8</sup> Les consignes étaient les mêmes que durant le module de repos.

Au niveau psychologique, nous nous attendions à observer un effet de la tâche sur les niveaux de stress perçu et d'anxiété indiqué par :

- une augmentation du niveau d'anxiété-état (STAI Y-A) juste après avoir réalisé la tâche, en comparaison aux modules de repos et de récupération.
- une augmentation du niveau de stress perçu (EVA) juste après avoir réalisé la tâche, en comparaison aux modules de repos et de récupération.

## 1.6. Résultats

### 1.6.1. Analyse des données

Une ANOVA à mesures répétées de trois modules (repos, réactivité, récupération) mesurées à trois temps (T1, T2, T3) a été effectuée sur l'ensemble des variables d'intérêts. Les tailles d'effet  $\eta^2_G$  (voir Table 6.1) ont été rapportées comme préconisées (Bakeman, 2005). La méthode de Bonferroni (Bland & Altman, 1995) a été choisie afin de corriger de manière systématique le seuil de significativité des résultats issues des tests post-hoc dans le but de réduire le plus possible l'erreur de type I (Bender & Lange, 2001).

Nous notons qu'un sujet a été retiré de l'ensemble des analyses physiologiques en raison de tracés électrophysiologiques inexploitable, et dix sujets ont été exclus des analyses fréquentielles de la vmVFC car ils n'avaient pas une fréquence respiratoire comprise entre 9 et 24 CPM. Les données descriptives sont disponibles dans la Table 7.1.

**Table 7.1**

*Effectifs, moyennes et écart-types des scores obtenus sur les mesures psychologiques et physiologiques pour chaque module et à chaque temps de mesure*

		STAI Y-A	EVA	HR bpm	RMSSD ms	HF ms <sup>2</sup>	ln HF	Fréquence RED / min	Amplitude RED $\mu$ S	Niveau moyen tonique $\mu$ S
		<i>M (ET)</i>								
<b>N</b>		<b>50</b>	<b>50</b>	<b>50</b>	<b>48</b>	<b>40</b>	<b>40</b>	<b>48</b>	<b>45</b>	<b>47</b>
<b>T1</b>	<i>Repos</i>	31.84 (9.12)	11.12 (5.88)	87.36 (11.34)	30.92 (17.28)	1348.53 (2730.03)	6.26 (1.39)	3.32 (2.00)	.13 (.11)	.86 (.48)
	<i>Réactivité</i>	37.66 (10.84)	17.25 (7.79)	86.26 (10.95)	33.47 (17.36)	678.81 (788.88)	6.05 (.99)	9.25 (3.44)	.16 (.10)	2.35 (.44)
	<i>Récupération</i>	29.30 (8.54)	8.68 (6.18)	83.62 (10.23)	36.04 (19.64)	1280.17 (2237.00)	6.41 (1.20)	3.25 (2.05)	.10 (.08)	1.66 (.73)
<b>T2</b>	<i>Repos</i>	28.32 (7.09)	8.44 (5.13)	90.10 (12.19)	25.33 (16.47)	633.72 (1065.81)	5.59 (1.42)	3.44 (2.29)	.09 (.08)	.62 (.38)
	<i>Réactivité</i>	35.14 (9.83)	15.62 (7.29)	89.96 (11.61)	28.47 (17.30)	520.01 (807.54)	5.59 (1.14)	10.12 (4.26)	.13 (.06)	2.35 (.48)
	<i>Récupération</i>	27.98 (7.30)	7.94 (6.07)	85.83 (10.81)	33.34 (21.28)	936.06 (1456.44)	6.02 (1.27)	3.38 (2.11)	.09 (.06)	2.02 (.53)

<b>T3</b>	<i>Repos</i>	28.04 (6.49)	8.91 (5.78)	90.98 (10.76)	25.12 (16.80)	447.01 (614.90)	5.45 (1.17)	3.32 (2.00)	.11 (.11)	.73 (.41)
	<i>Réactivité</i>	33.92 (9.97)	14.74 (8.15)	89.98 (11.04)	28.77 (17.12)	392.09 (484.36)	5.49 (.97)	9.58 (3.90)	.16 (.12)	2.42 (.43)
	<i>Récupération</i>	27.66 (6.81)	7.47 (5.48)	86.61 (10.52)	33.66 (24.17)	826.60 (1275.51)	5.95 (1.22)	3.60 (2.55)	.12 (.12)	2.11 (.50)

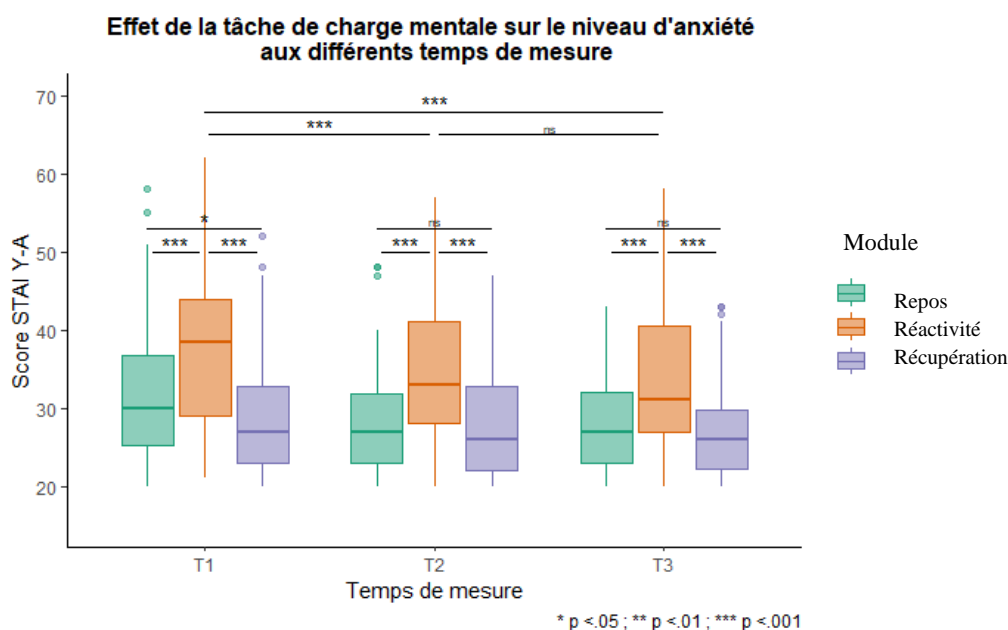
Note. M (ET) = moyenne (écart-type). Un sujet a été retiré de l'ensemble des analyses physiologiques en raison de tracés électrophysiologiques inexploitables. Dix sujets ont été exclus des analyses fréquentielles de la vmVFC (HFms<sup>2</sup>, lnHF). Les sujets outliers n'ont pas été reportés dans les données descriptives.

### 1.6.2. Mesures psychologiques

Un sujet a été retiré des analyses concernant les scores de la STAI Y-A car il a été identifié comme un outlier. Après avoir appliqué une transformation non linéaire des données, les effets principaux du temps de mesure,  $F(2, 98) = 10.33, p < .001, \eta^2_G = .02$ , et du module,  $F(2, 98) = 49.05, p < .001, \eta^2_G = .12$ , étaient significatifs. Un effet d'interaction non significatif a été mis en évidence,  $F(3.18, 155.78) = 2.05, p = ns, \eta^2_G = .00$ . Par conséquent, des comparaisons par paires à l'aide du t-test apparié ont été réalisées pour chacune des deux variables. Indépendamment du temps de mesure, le score STAI Y-A augmentait significativement entre les modules de repos et de réactivité,  $t(149) = -9.46, p < .001, IC\ 95\% [-6.75, -4.42], d = -.77$ , et diminuait significativement entre les modules de réactivité et de récupération,  $t(149) = 13.43, p < .001, IC\ 95\% [6.07, 8.17], d = -1.10$ , et entre le repos et la récupération,  $t(149) = 3.09, p = .007, IC\ 95\% [.55, 2.52], d = -.25$ . Indépendamment du module, le score STAI Y-A diminuait significativement entre le T1 et le T2,  $t(149) = 4.67, p < .001, IC\ 95\% [1.34, 3.31], d = .38$ , et entre le T1 et le T3,  $t(149) = 5.41, p < .001, IC\ 95\% [1.82, 3.92], d = .44$ , mais pas entre le T2 et le T3,  $t(149) = 1.15, p = ns, IC\ 95\% [-.39, 1.48], d = .09$  (voir Figure 7.2). Au regard de nos hypothèses et compte tenu des précédents résultats, nous avons décidé d'analyser l'effet du module sur la STAI Y-A à chacun des temps de mesure et de réaliser des comparaisons multiples par paires afin de vérifier que la tâche induisait une réactivité comportementale suffisante et adéquate sur les trois temps de mesure. L'effet du module était significatif à T1,  $F(2, 98) = 26.35, p < .001, \eta^2_G = .12$ , à T2,  $F(2, 98) = 42.10, p < .001, \eta^2_G = .12$ , et à T3,  $F(2, 98) = 33.05, p < .001, \eta^2_G = .11$ . Au T1, les scores STAI Y-A augmentaient significativement entre le repos et la réactivité,  $t(49) = -4.07, p < .001, IC\ 95\% [-7.11, -2.41], d = -.56$ , et diminuaient significativement entre la réactivité et la récupération,  $t(49) = 7.40, p < .001, IC\ 95\% [5.62, 9.81], d = -1.05$ . Une diminution significative a également été observée entre le repos et la récupération,  $t(49) = 2.96, p = .014, IC\ 95\% [.95, 4.96], d = -.42$ . Au T2, les scores STAI Y-A augmentaient significativement entre le repos et la réactivité,  $t(49) = -6.82, p < .001, IC\ 95\% [-8.33, -4.54], d = -.96$ , et diminuaient significativement entre la réactivité et la récupération,  $t(49) = 8.31, p < .001, IC\ 95\% [5.60, 9.17], d = -1.18$ . Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le repos et la récupération,  $t(49) = 1.21, p = ns, IC\ 95\% [-0.63, 2.54], d = -.17$ . Au T3, les mêmes résultats qu'au T2 ont été obtenus ( $t(49) = -5.88, p < .001, IC\ 95\% [-7.46, -3.66], d = -.83$ ;  $t(49) = 7.69, p < .001, IC\ 95\% [4.63, 7.90], d = -.09$ ;  $t(49) = .93, p = ns, IC\ 95\% [-.82, 2.23], d = -.13$ ) (voir Figure 7.2).

Figure 7.2

Effets de la tâche de charge mentale sur le niveau d'anxiété état aux différents temps de mesure

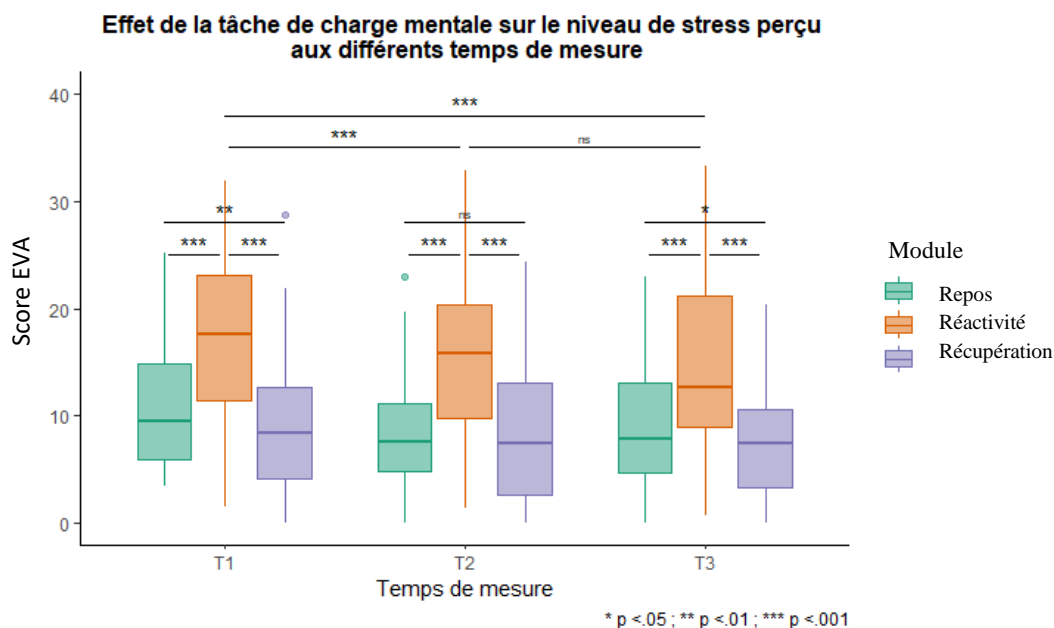


Concernant le stress perçu sur la tâche, un sujet a été retiré des analyses concernant les EVA de stress perçu car il a été identifié comme un outlier. Après avoir appliqué une transformation non linéaire des données, les effets principaux du temps de mesure,  $F(2, 98) = 9.70, p < .001, \eta^2_G = .02$ , et du module,  $F(2, 98) = 57.67, p < .001, \eta^2_G = .21$ , étaient significatifs. Un effet d'interaction non significatif a été mis en évidence,  $F(3.29, 161.38) = 1.51, p = ns, \eta^2_G = .00$ . Indépendamment du temps de mesure, le score EVA augmentait significativement entre le repos et la réactivité,  $t(149) = -10.49, p < .001, IC\ 95\% [-6.94, -4.74], d = -.85$ , et diminuait significativement entre la réactivité et la récupération,  $t(149) = 14.40, p < .001, IC\ 95\% [6.65, 8.77], d = -1.18$ . Une diminution significative a également été obtenue entre le repos et la récupération,  $t(149) = 4.11, p < .001, IC\ 95\% [.97, 2.77], d = -.34$ . Indépendamment du module, le score EVA diminuait significativement entre le T1 et le T2,  $t(149) = 4.33, p < .001, IC\ 95\% [.95, 2.55], d = .35$ , et entre le T1 et le T3,  $t(149) = 4.66, p < .001, IC\ 95\% [1.18, 2.92], d = .38$  (voir Figure 7.3). Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le T2 et le T3,  $t(149) = .79, p = ns, IC\ 95\% [-.45, 1.05], d = .06$ . Comme pour la STAI Y-A, nous avons décidé d'analyser l'effet du module sur le score EVA à chacun des temps de mesure et de réaliser des comparaisons multiples par paires afin de vérifier que la tâche induisait une réactivité comportementale suffisante et adéquate sur les trois temps de mesure. L'effet du module était significatif à T1,  $F(2, 98) = 36.28, p < .001, \eta^2_G = .23$ , à T2,  $F(2, 98) = 47.23, p < .001, \eta^2_G = .23$ , et à T3,  $F(1.74, 85.26) = 38.62, p < .001, \eta^2_G = .18$ . Au T1, les scores EVA augmentaient significativement entre le repos et la réactivité,  $t(49) = -5.04, p < .001, IC\ 95\% [-7.34, -3.16], d = -.71$ , et diminuaient significativement entre la réactivité et la récupération,  $t(49) = 8.64, p < .001, IC\ 95\% [6.16, 9.90], d = -1.22$ . Une diminution significative du score a également été observée entre le repos et la récupération,  $t(49) = 3.11, p = .009, IC\ 95\% [.98, 4.59], d = -.44$ . Au T2, les scores augmentaient significativement entre le repos et la réactivité,  $t(49) = -7.69, p < .001, IC\ 95\% [-8.60, -5.04], d = -1.09$ , et diminuaient significativement entre la réactivité et la récupération,  $t(49) = 8.08, p < .001, IC\ 95\% [5.85, 9.72], d = -1.14$ . Aucune différence significative n'a été mise en évidence

entre le repos et la récupération,  $t(49) = 1.27$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.56, 2.48],  $d = -.18$ . Au T3, les scores augmentaient significativement entre le repos et la réactivité,  $t(49) = -5.56$ ,  $p < .001$ , IC 95% [-7.43, -3.49],  $d = -.79$ , et diminuaient significativement entre la réactivité et la récupération,  $t(49) = 8.10$ ,  $p < .001$ , IC 95% [5.50, 9.13],  $d = -1.15$ , et aussi entre le repos et la récupération,  $t(49) = 2.70$ ,  $p = .028$ , IC 95% [.48, 3.24],  $d = -.38$  (voir Figure 7.3).

**Figure 7.3**

*Effets de la tâche de charge mentale sur le niveau de stress perçu aux différents temps de mesure*



*Note.* Le score EVA variait de 0 (stress perçu minimum) à 40 (stress perçu maximum).

### 1.6.3. Mesures physiologiques

#### · Système parasympathique vagal

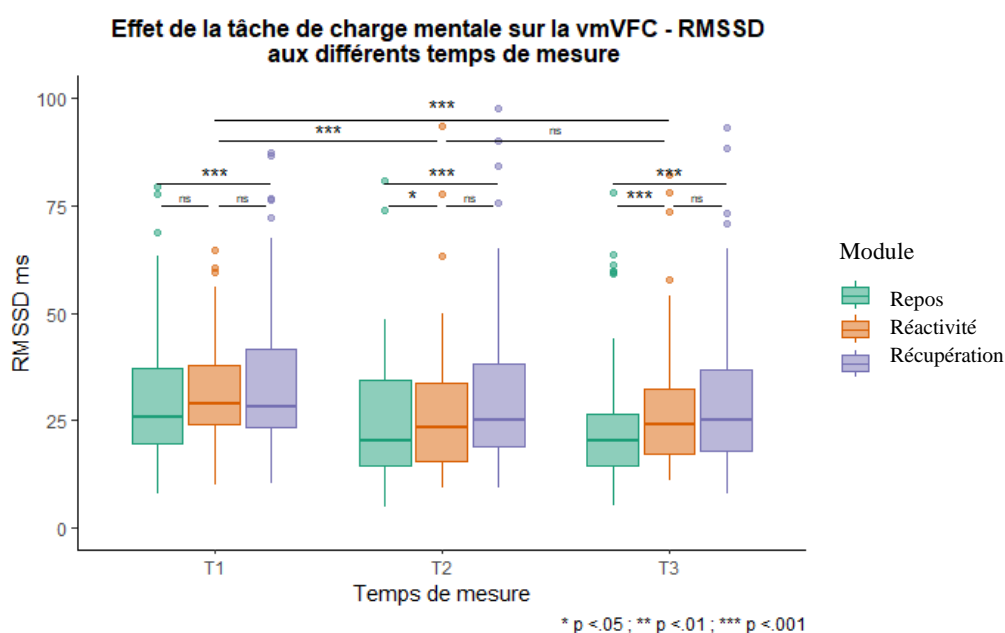
Concernant la vmVFC, deux sujets ont été retirés des analyses concernant le RMSSD car ils ont été identifiés comme des outliers. Après avoir appliqué une transformation non linéaire des données, les effets principaux du temps de mesure,  $F(2, 94) = 6.75$ ,  $p = .002$ ,  $\eta^2_G = .03$  et du module,  $F(1.53, 71.70) = 17.45$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2_G = .04$  étaient significatifs. Un effet d'interaction significatif a également été mis en évidence,  $F(4, 188) = 3.23$ ,  $p = .014$ ,  $\eta^2_G = .00$ . Indépendamment du temps de mesure, le RMSSD augmentait significativement entre le repos et la réactivité,  $t(143) = -5.13$ ,  $p < .001$ , IC 95% [-7.11, -3.16],  $d = -.43$ , entre la réactivité et la récupération,  $t(143) = -3.01$ ,  $p < .01$ , IC 95% [-5.41, -1.12],  $d = -.25$ , et entre le repos et la récupération,  $t(143) = -11.35$ ,  $p < .001$ , IC 95% [-9.86, -6.93],  $d = -.95$ . Indépendamment du module, le RMSSD diminuait significativement entre le T1 et le T2,  $t(143) = 5.79$ ,  $p < .001$ , IC 95% [4.37, 8.90],  $d = .48$ , et entre le T1 et le T3,  $t(143) = 4.81$ ,  $p < .001$ , IC 95% [3.84, 9.19],  $d = .40$ . Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le T2 et le T3,  $t(143) = -.09$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-2.74, 2.51],  $d = -.01$  (voir Figure 6.4). Compte tenu que l'interaction était significative, l'effet du module et celui du temps de mesure ont été recherchés. L'effet du module



était significatif à T1,  $F(1.78, 83.57) = 6.02, p = .015, \eta^2_G = .02$ , à T2,  $F(1.73, 81.25) = 15.42, p < .001, \eta^2_G = .04$ , et à T3,  $F(1.39, 65.20) = 21.68, p < .001, \eta^2_G = .04$ . Au T1, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le repos et la réactivité,  $t(47) = -2.11, p = ns, IC\ 95\% [-7.46, -.17], d = -.30$ , et entre la réactivité et la récupération,  $t(47) = -1.00, p = ns, IC\ 95\% [-5.18, 1.75], d = -.14$ . Une augmentation significative du RMSSD a été en revanche observée entre le repos et la récupération,  $t(47) = -4.19, p < .001, IC\ 95\% [-8.19, -2.88], d = -.61$ . Au T2, le RMSSD a significativement augmenté entre le repos et la réactivité,  $t(47) = -2.94, p = .015, IC\ 95\% [-9.46, -1.78], d = -.42$ , et entre le repos et la récupération,  $t(47) = -7.03, p < .001, IC\ 95\% [-13.08, -7.25], d = -1.01$ . Aucune différence n'a été observée entre la réactivité et la récupération,  $t(47) = -2.18, p = ns, IC\ 95\% [-8.74, -.35], d = -.31$ . Au T3, le RMSSD augmentait significativement entre le repos et la réactivité,  $t(47) = -4.07, p < .001, IC\ 95\% [-8.91, -3.02], d = -.59$ , et entre le repos et la récupération,  $t(47) = -10.06, p < .001, IC\ 95\% [-11.39, -7.59], d = -1.45$ . Aucune différence entre la réactivité et la récupération n'a été observée,  $t(47) = -1.93, p = ns, IC\ 95\% [-7.21, .15], d = -.28$  (voir Figure 7.4). L'effet du temps de mesure était significatif au repos,  $F(2, 94) = 8.11, p = .002, \eta^2_G = .04$ , en réactivité,  $F(2, 94) = 6.70, p = .006, \eta^2_G = .03$ , mais pas en récupération,  $F(2, 94) = 3.09, p = ns, \eta^2_G = .01$ . Le RMSSD au repos étaient significativement plus faible en T2 qu'en T1,  $t(47) = 3.91, p < .001, IC\ 95\% [4.26, 13.29], d = .56$ , et en T3 qu'en T1,  $t(47) = 3.37, p = .005, IC\ 95\% [3.45, 13.66], d = .49$ . Il n'y avait pas de différence significative entre le T2 et le T3,  $t(47) = -.08, p = ns, IC\ 95\% [-5.56, 5.12], d = -.01$ . En réactivité, le RMSSD était significativement plus faible en T2 qu'en T1,  $t(47) = 3.61, p = .002, IC\ 95\% [3.09, 10.86], d = .52$ , et en T3 qu'en T1,  $t(47) = 2.85, p = .020, IC\ 95\% [1.88, 10.93], d = .41$ . Il n'y avait pas de différence significative entre le T2 et le T3,  $t(47) = -.26, p = ns, IC\ 95\% [-4.91, 3.77], d = -.04$ . En récupération, aucune différence n'a été mise en évidence entre le T1 et le T2,  $t(47) = 2.40, p = ns, IC\ 95\% [.67, 7.62], d = .35$ , le T1 et le T3,  $t(47) = 2.04, p = ns, IC\ 95\% [.06, 9.13], d = .29$ , et entre le T2 et le T3,  $t(47) = .22, p = ns, IC\ 95\% [-3.76, 4.66], d = .03$ .

Figure 7.4

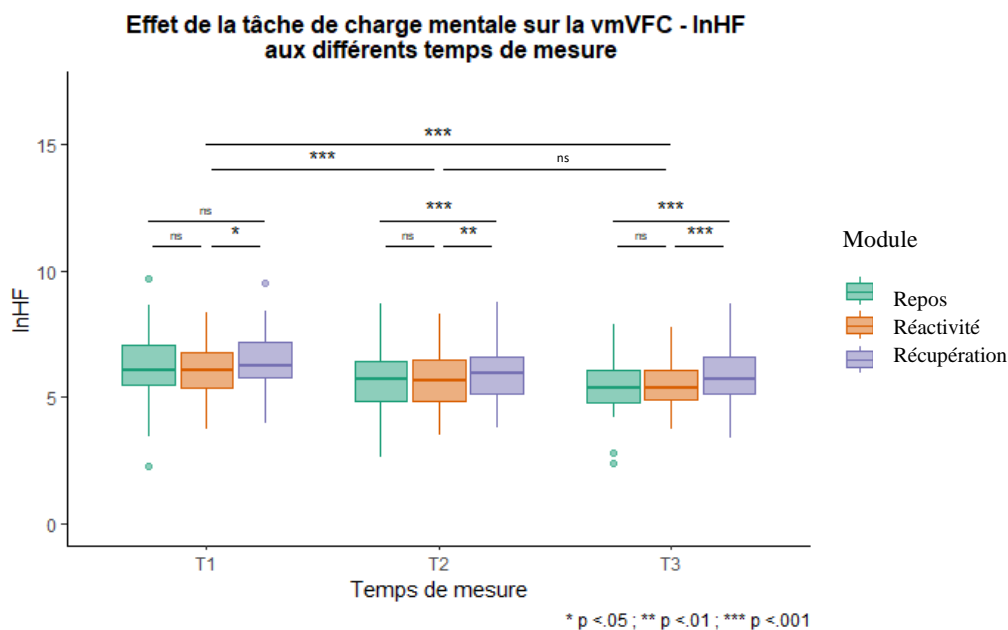
Effets de la tâche de charge mentale sur la vmVFC (RMSSD) aux différents temps de mesure



Pour les analyses du lnHF, les effets principaux du temps de mesure,  $F(2, 78) = 10.80, p < .001, \eta^2_G = .05$ , et du module,  $F(1.56, 60.70) = 10.96, p < .001, \eta^2_G = .02$ , étaient significatifs. Un effet d'interaction significatif a également été mis en évidence,  $F(4, 156) = 3.27, p = .013, \eta^2_G = .00$ . Indépendamment du temps de mesure, le lnHF augmentait significativement entre le repos et la récupération,  $t(119) = -6.45, p < .001, IC\ 95\% [-.47, -.25], d = -.59$ , et entre la réactivité et la récupération,  $t(119) = -6.03, p < .001, IC\ 95\% [-.55, -.28], d = -.55$ . Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le repos et la réactivité,  $t(119) = .82, p = ns, IC\ 95\% [-.09, .21], d = .07$ . Indépendamment du module, le lnHF diminuait significativement entre le T1 et le T2,  $t(119) = 6.48, p < .001, IC\ 95\% [.35, .66], d = .59$ , et entre le T1 et le T3,  $t(119) = 6.27, p < .001, IC\ 95\% [.42, .80], d = .57$ . Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le T2 et le T3,  $t(119) = 1.18, p = ns, IC\ 95\% [-.07, .28], d = .11$  (voir Figure 7.5). Compte tenu que l'interaction était significative, l'effet du module et celui du temps de mesure ont été recherchés. L'effet du module était significatif à T1,  $F(1.67, 65.06) = 3.89, p = .032, \eta^2_G = .02$ , à T2,  $F(1.74, 67.95) = 10.32, p < .001, \eta^2_G = .03$ , et à T3,  $F(2, 78) = 14.19, p < .001, \eta^2_G = .04$ . Au T1, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le repos et la réactivité,  $t(39) = 1.41, p = ns, IC\ 95\% [-.09, .52], d = .22$ , et entre le repos et la récupération,  $t(39) = -1.42, p = ns, IC\ 95\% [-.35, .06], d = -.22$ . Une augmentation significative du lnHF a été en revanche observée entre la réactivité et la récupération,  $t(39) = -2.77, p = .026, IC\ 95\% [-.62, -.10], d = -.44$ . Au T2, le lnHF a significativement augmenté entre la réactivité et la récupération,  $t(39) = -3.51, p = .003, IC\ 95\% [-.68, -.18], d = -.56$ , et entre le repos et la récupération,  $t(39) = -4.93, p < .001, IC\ 95\% [-.60, -.25], d = -.78$ . Aucune différence n'a été observée entre le repos et la réactivité,  $t(39) = .05, p = ns, IC\ 95\% [-.23, .24], d = .01$ . Au T3, le lnHF a significativement augmenté entre la réactivité et la récupération,  $t(39) = -4.22, p < .001, IC\ 95\% [-.68, -.24], d = -.68$ , et entre le repos et la récupération,  $t(39) = -5.43, p < .001, IC\ 95\% [-.69, -.31], d = -.86$ . Aucune différence n'a été observée entre le repos et la réactivité,  $t(39) = -.35, p = ns, IC\ 95\% [-.26, .19], d = -.06$  (voir Figure 7.5). Compte tenu que l'interaction était significative, l'effet du temps de mesure a été recherché. L'effet du temps était significatif au repos,  $F(2, 78) = 10.62, p < .001, \eta^2_G = .07$ , en réactivité,  $F(2, 78) = 9.44, p < .001, \eta^2_G = .054$ , et en récupération,  $F(2, 78) = 7.39, p = .001, \eta^2_G = .03$ . Le lnHF au repos étaient significativement plus faible en T2 qu'en T1,  $t(39) = 4.01, p < .001, IC\ 95\% [.33, 1.01], d = .63$ , et en T3 qu'en T1,  $t(39) = 3.87, p = .001, IC\ 95\% [.39, 1.24], d = .61$ . Il n'y avait pas de différence significative entre le T2 et le T3,  $t(39) = .78, p = ns, IC\ 95\% [-.23, .52], d = .12$ . En réactivité, le lnHF était significativement plus faible en T2 qu'en T1,  $t(39) = 3.58, p = .003, IC\ 95\% [.20, .72], d = .57$ , et en T3 qu'en T1,  $t(39) = 3.79, p < .01, IC\ 95\% [.26, .86], d = .60$ . Il n'y avait pas de différence significative entre le T2 et le T3,  $t(39) = .73, p = ns, IC\ 95\% [-.18, .37], d = .12$ . En récupération, le lnHF était significativement plus faible en T2 qu'en T1,  $t(39) = 3.64, p < .01, IC\ 95\% [.17, .60], d = .58$ , et en T3 qu'en T1,  $t(39) = 3.31, p = .002, IC\ 95\% [.18, .73], d = .52$ . Il n'y avait pas de différence significative entre le T2 et le T3,  $t(39) = .52, p = ns, IC\ 95\% [-.21, .35], d = .08$ .

Figure 7.5

Effets de la tâche de charge mentale sur la vmVFC (lnHF) aux différents temps de mesure



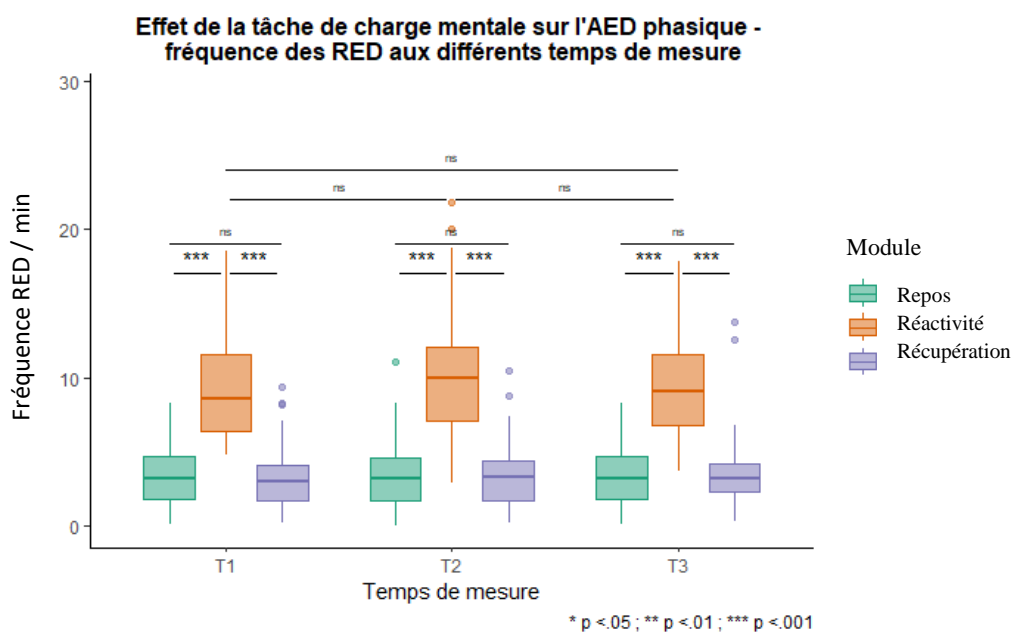
#### · Système sympathique cholinergique

Pour l'analyse de la fréquence des RED, deux sujets ont été retirés des analyses car ils ont été identifiés comme des outliers. Après avoir appliqué une transformation non linéaire des données, l'effet principal du module était significatif,  $F(2, 94) = 200.52, p < .001, \eta^2_G = .49$ , contrairement à l'effet principal du temps de mesure,  $F(1.48, 69.54) = .29, p = ns, \eta^2_G = .00$ . Un effet d'interaction non significatif a été mis en évidence,  $F(3.31, 155.58) = .59, p = ns, \eta^2_G = .00$ . Indépendamment du temps de mesure, la fréquence des RED augmentait significativement entre le repos et la réactivité,  $t(143) = -21.85, p < .001, IC\ 95\% [-6.60, -5.51], d = -1.82$ , et diminuait significativement entre la réactivité et la récupération,  $t(143) = 25.02, p < .001, IC\ 95\% [-6.60, -5.51], d = 2.08$ . Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le repos et la récupération,  $t(143) = -.49, p = ns, IC\ 95\% [-.63, .38], d = -.04$ . Indépendamment du module, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le T1-T2,  $t(143) = -.88, p = ns, IC\ 95\% [-.79, .30], d = -.07$ , le T1-T3,  $t(143) = -.93, p = ns, IC\ 95\% [-.52, .19], d = -.08$ , et entre le T2-T3,  $t(143) = .28, p = ns, IC\ 95\% [-.47, .62], d = .02$  (voir Figure 7.6). Comme précédemment, nous avons décidé d'analyser l'effet du module sur la fréquence des RED à chacun des temps de mesure et de réaliser des comparaisons multiples par paires afin de vérifier que la tâche induisait une réactivité physiologique sympathique suffisante et adéquate sur les trois temps de mesure. L'effet du module était significatif à T1,  $F(2, 94) = 113.86, p < .001, \eta^2_G = .51$ , à T2,  $F(2, 94) = 128.79, p < .001, \eta^2_G = .49$ , et à T3,  $F(2, 94) = 119.05, p < .001, \eta^2_G = .47$ . Au T1, la fréquence des RED augmentait significativement entre le repos et la réactivité,  $t(47) = -12.57, p < .001, IC\ 95\% [-6.86, -4.97], d = -1.81$ , et diminuait significativement entre la réactivité et la récupération,  $t(47) = 15.11, p < .001, IC\ 95\% [5.17, 6.74], d = 2.18$ . Aucune différence significative n'a été observée entre le repos et la récupération,  $t(47) = .07, p = ns, IC\ 95\% [-.95, 1.02], d = .01$ . Au T2, comme au T1, la fréquence des RED augmentait significativement entre le repos et la réactivité,  $t(47) = -12.09, p < .001, IC\ 95\%$

[-7.32, -5.23],  $d = -1.74$ , et diminuaient significativement entre la réactivité et la récupération,  $t(47) = 14.82$ ,  $p < .001$ , IC 95% [5.41, 7.11],  $d = 2.14$ . Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le repos et la récupération,  $t(47) = -.02$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.82, .80],  $d = -.00$ . Au T3, les mêmes résultats qu'en T2 étaient observés,  $t(47) = -13.09$ ,  $p < .001$ , IC 95% [-6.90, -5.06],  $d = -1.89$ ;  $t(47) = 13.36$ ,  $p < .001$ , IC 95% [4.74, 6.42],  $d = 1.93$ ;  $t(47) = -.94$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-1.25, .45],  $d = -.14$  (voir Figure 7.6).

**Figure 7.6**

*Effets de la tâche de charge mentale sur l'AED phasique (fréquence des RED) aux différents temps de mesure*

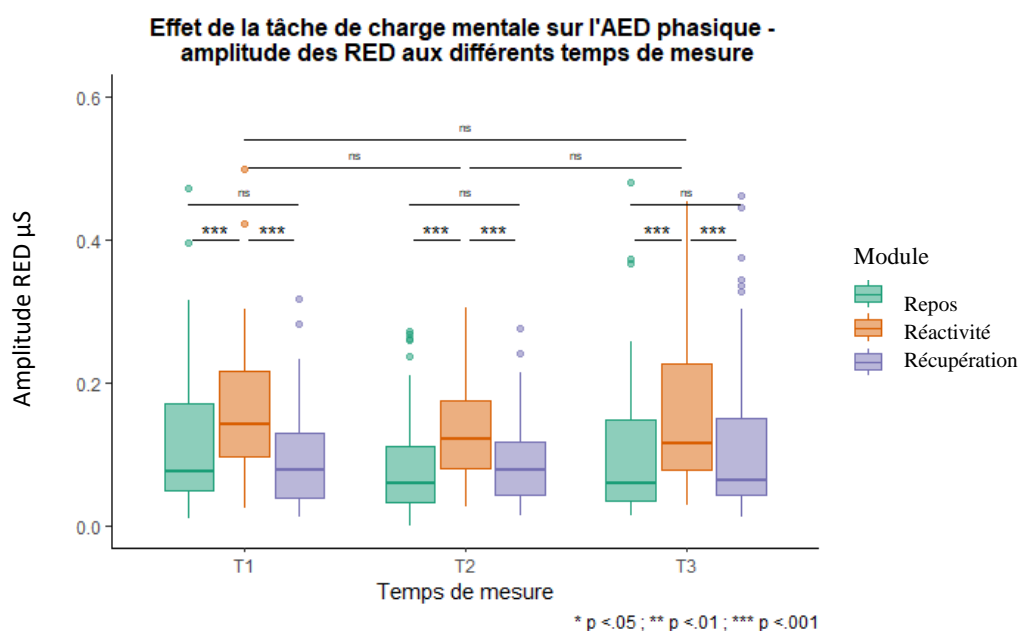


Pour l'analyse de l'amplitude des RED, cinq sujets ont été retirés des analyses car ils ont été identifiés comme des outliers. Après avoir appliqué une transformation non linéaire des données, l'effet principal du module était significatif,  $F(2, 88) = 50.73$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2_G = .08$ , contrairement à l'effet principal du temps de mesure,  $F(2, 88) = 1.28$ ,  $p = ns$ ,  $\eta^2_G = .01$ . Un effet d'interaction non significatif a également été mis en évidence,  $F(3.32, 145.91) = 1.88$ ,  $p = ns$ ,  $\eta^2_G = .00$ . Indépendamment du temps de mesure, l'amplitude des RED augmentait significativement entre le repos et la réactivité,  $t(134) = -9.97$ ,  $p < .001$ , IC 95% [-.07, -.05],  $d = -.86$ , et diminuait significativement entre la réactivité et la récupération,  $t(134) = 11.17$ ,  $p < .001$ , IC 95% [.05, .07],  $d = .96$ . Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le repos et la récupération,  $t(134) = -.44$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.02, .01],  $d = -.04$ . De plus, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le T1-T2,  $t(134) = 2.26$ ,  $p = ns$ , IC 95% [.00, .04],  $d = .19$ , le T1-T3,  $t(134) = 0.91$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.01, .02],  $d = .09$ , et entre le T2-T3,  $t(134) = -1.50$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.03, .00],  $d = -.13$  (voir Figure 7.7). Comme précédemment, nous avons décidé d'analyser l'effet du module sur l'amplitude des RED à chacun des temps de mesure et de réaliser des comparaisons multiples par paires afin de vérifier que la tâche induisait une réactivité physiologique sympathique suffisante et adéquate sur les trois temps de mesure. L'effet du module était significatif à T1,  $F(2, 88) = 23.42$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2_G = .09$ , à T2,  $F(1.69, 74.18) = 20.56$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2_G = .10$ , et à T3,  $F(2, 88) = 25.51$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2_G = .08$ . Au T1, l'amplitude des RED augmentait significativement entre le repos et la réactivité,  $t(44) = -5.16$ ,  $p < .001$ ,

IC 95% [-.07, -.03],  $d = -.77$ , et diminuaient significativement entre la réactivité et la récupération,  $t(44) = 7.08$ ,  $p < .001$ , IC 95% [.05, .09],  $d = 1.06$ . Aucune différence significative n'a été observée entre le repos et la récupération,  $t(44) = 1.51$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.01, .04],  $d = .23$ . Au T2, comme au T1, l'amplitude des RED augmentait significativement entre le repos et la réactivité,  $t(44) = -5.59$ ,  $p < .001$ , IC 95% [-.08, -.04],  $d = -.83$ , et diminuaient significativement entre la réactivité et la récupération,  $t(44) = 6.26$ ,  $p < .001$ , IC 95% [.03, .06],  $d = .93$ . Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le repos et la récupération,  $t(44) = -1.26$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.04, .01],  $d = -.19$ . Au T3, les mêmes résultats qu'en T2 étaient observés,  $t(44) = -6.46$ ,  $p < .001$ , IC 95% [-.09, -.05],  $d = -.96$ ;  $t(47) = 6.09$ ,  $p < .001$ , IC 95% [.04, .07],  $d = .91$ ;  $t(44) = -1.14$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.03, .01],  $d = -.17$  (voir Figure 7.7).

**Figure 7.7**

*Effets de la tâche de charge mentale sur l'AED phasique (amplitude des RED) aux différents temps de mesure*

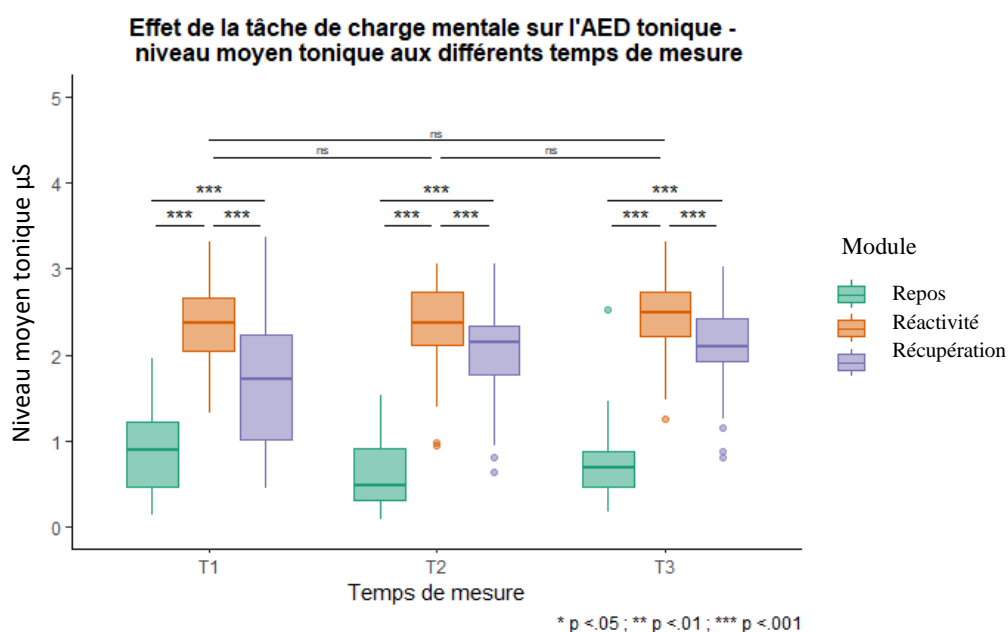


Pour l'analyse du niveau moyen tonique, trois sujets ont été retirés des analyses car ils ont été identifiés comme des outliers. Après avoir appliqué une transformation non linéaire des données, l'effet principal du module était significatif,  $F(1.55, 71.12) = 223.28$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2_G = .57$ , contrairement à l'effet principal du temps de mesure,  $F(2, 92) = 1.71$ ,  $p = ns$ ,  $\eta^2_G = .01$ . Un effet d'interaction significatif a été mis en évidence,  $F(3.13, 143.79) = 5.20$ ,  $p = .024$ ,  $\eta^2_G = .02$ . Indépendamment du temps de mesure, le niveau moyen de la composante tonique augmentait significativement entre le repos et la réactivité,  $t(140) = -3.53$ ,  $p < .001$ , IC 95% [-1.60, -1.43],  $d = -3.08$ , et diminuait significativement entre la réactivité et la récupération,  $t(140) = 7.55$ ,  $p < .001$ , IC 95% [.34, .58],  $d = .64$ . Il augmentait également significativement entre le repos et la récupération,  $t(140) = -15.50$ ,  $p < .001$ , IC 95% [-1.19, -.92],  $d = -1.31$ . De plus, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre le T1-T2,  $t(140) = -.13$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.12, .11],  $d = -.01$ , le T1-T3,  $t(140) = -1.92$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.25, .00],  $d = -.16$ , et entre le T2-T3,  $t(140) = -2.17$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.22, -.01],  $d = -.18$  (voir Figure 7.8). Compte tenu que l'interaction était significative, l'effet du module et celui du temps de mesure ont été recherchés. L'effet du module était significatif

à T1,  $F(1.44, 66.47) = 79.14$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2_G = .47$ , à T2,  $F(1.57, 72.28) = 179.47$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2_G = .63$ , et à T3,  $F(1.67, 76.81) = 143.52$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2_G = .62$ . Au T1, une augmentation significative du niveau moyen tonique a été mise en évidence entre le repos et la réactivité,  $t(46) = -17.57$ ,  $p < .001$ , IC 95% [-1.55, -1.23],  $d = -2.56$ , et une diminution significative entre la réactivité et la récupération,  $t(46) = 5.91$ ,  $p < .001$ , IC 95% [.41, .84],  $d = .86$ . Une augmentation significative du niveau moyen tonique a également été mise en évidence entre le repos et la récupération,  $t(46) = -5.50$ ,  $p < .001$ , IC 95% [-1.04, -.48],  $d = -.80$ . Au T2, nous observons exactement les mêmes résultats :  $t(46) = -26.20$ ,  $p < .001$ , IC 95% [-1.75, -1.50],  $d = -3.82$  ;  $t(46) = 3.77$ ,  $p = .001$ , IC 95% [.18, .59],  $d = .55$  ;  $t(46) = -12.46$ ,  $p < .001$ , IC 95% [-1.44, -1.04],  $d = -1.82$ , et en T3 aussi :  $t(46) = -21.68$ ,  $p < .001$ , IC 95% [-1.67, -1.39],  $d = -3.16$  ;  $t(46) = 3.46$ ,  $p = .004$ , IC 95% [.15, .58],  $d = .50$  ;  $t(46) = -11.44$ ,  $p < .001$ , IC 95% [-1.37, -.96],  $d = -1.67$  (voir Figure 7.8). L'effet de temps n'était pas significatif au repos,  $F(2, 92) = 3.89$ ,  $p = .072$ ,  $\eta^2_G = .04$ , et en réactivité,  $F(2, 92) = .44$ ,  $p = ns$ ,  $\eta^2_G = .00$ . En revanche, il était significatif en récupération,  $F(2, 92) = 5.24$ ,  $p = .021$ ,  $\eta^2_G = .06$ . Le niveau tonique moyen au repos était significativement plus faible en T2 qu'en T1,  $t(46) = 2.66$ ,  $p = .032$ , IC 95% [4.26, 13.29],  $d = .39$ . Il n'y avait pas de différence significative entre le T1 et le T3,  $t(46) = .70$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.11, .23],  $d = .10$ , et entre le T2 et le T3,  $t(46) = -2.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.35, .00],  $d = -.29$ . En réactivité, il n'y avait pas de différence significative entre le T1 et le T2,  $t(46) = -.06$ ,  $p = ns$ , IC 95% [3.09, 10.86],  $d = -.01$ , entre le T1 et le T3,  $t(46) = -.75$ ,  $p = ns$ , IC 95% [1.88, 10.93],  $d = -.11$ , et entre le T2 et le T3,  $t(46) = -.89$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-4.91, 3.77],  $d = -.13$ . En récupération, aucune différence n'a été mise en évidence entre le T1 et le T2,  $t(46) = -2.42$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.45, -.04],  $d = -.35$ , et entre le T2 et le T3,  $t(46) = -.92$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.29, .11],  $d = -.13$ . En revanche, une différence significative a été observée entre le T1 et le T3,  $t(46) = -2.79$ ,  $p = .023$ , IC 95% [-.59, -.09],  $d = -.41$ .

Figure 7.8

Effets de la tâche de charge mentale sur l'AED tonique (niveau moyen) aux différents temps de mesure



### Résumé des résultats

#### ⇒ Effets psychologiques

En T1, l'anxiété état (STAI Y-A) et le stress perçu (EVA) augmentaient entre le repos et la réactivité et diminuaient entre la réactivité et la récupération. L'anxiété et le stress perçu diminuaient également entre le repos et la récupération. En T2, les mêmes résultats qu'en T1 étaient observés, mais les niveaux d'anxiété et de stress perçu n'étaient dorénavant plus différents entre le repos et la récupération. En T3, les mêmes résultats qu'en T2 ont été obtenus concernant l'anxiété mais le niveau de stress perçu était, comme en T1, plus bas après le module de récupération que pendant le repos. Des niveaux d'anxiété et de stress perçu plus élevés ont été mis en évidence en T1 comparativement au T2 et T3. Aucune différence n'était observée entre le T2 et le T3.

#### ⇒ Effets physiologiques

Concernant l'activité parasympathique vagale, en T1, aucune variation du RMSSD n'a été observée entre le repos, et la réactivité et entre la réactivité et la récupération. Le RMSSD était toutefois plus élevé pendant le module de récupération que pendant le module de repos. En T2 et en T3, les mêmes résultats qu'en T1 étaient observés excepté concernant la variation du RMSSD entre le repos et la réactivité. En effet, en T2 et en T3 le RMSSD était plus élevé pendant la tâche comparativement au repos. Concernant le lnHF, en T1, T2 et T3, aucune variation n'a été observée entre le repos et la réactivité mais une augmentation du lnHF a été observée entre la réactivité et la récupération. De plus, le lnHF était plus élevé pendant le module de récupération que pendant le module de repos. Au niveau du système sympathique cholinergique en T1, T2 et T3, la fréquence des RED, l'amplitude des RED ainsi que le niveau tonique de l'AED augmentaient entre le repos et la réactivité puis diminuaient entre la réactivité et la récupération. Aucune différence n'était observée entre le repos et la récupération. Il est à noter que le niveau tonique moyen était plus haut pendant le module de récupération qu'au repos. Aucune différence de l'AED phasique (fréquence et amplitude des RED) et tonique (niveau moyen) n'était observée entre le T1, T2 et T3.

## 1.7. Discussion

Cette étude visait à valider les effets de répétition d'une tâche de charge mentale en préambule des protocoles expérimentaux longitudinaux menés en populations clinique et générale. La finalité était de pouvoir évaluer à plusieurs temps des protocoles la flexibilité du SNA.

### 1.7.1. Effets psychologiques

Conformément à nos hypothèses, la tâche de charge mentale induisait un stress psychologique significatif en situation de tests et de deux re-tests. Les sujets rapportent une augmentation de leur état d'anxiété (STAI Y-A) et de stress perçu (EVA) juste après avoir réalisé la tâche par rapport à leur état mesuré au repos avant de débiter les enregistrements électrophysiologiques et ce, aux trois temps de mesures (T1, T2 et T3). Il était également observé une diminution des niveaux d'anxiété état et de stress perçu après le module de récupération en faveur d'un retour aux valeurs basales au cours de la récupération pour le test et les deux re-tests. Ces résultats vont dans le sens d'études antérieures portant sur des tâches de charge mentale comme la *Montreal Imaging Stress Task* (MIST; Dantzer *et al.*, 2014; Dedovic *et al.*, 2005) ou la tâche de Stroop (Delaney & Brodie, 2000; Renaud &



Blondin, 1997). Ces études observaient de la même manière une augmentation des niveaux d'anxiété et de stress perçu juste après avoir réalisé la tâche puis leur diminution à la suite d'une période de récupération. Nous soulignons toutefois que ces travaux n'examinaient pas les effets de répétition de la tâche. Dans ce cadre, notre tâche de charge mentale apporte une contribution supplémentaire en termes d'induction d'un stress psychologique en contexte d'expositions répétées.

Concernant notre étude, lors de la première session, les sujets ont rapporté des niveaux d'anxiété et de stress perçu significativement plus bas après la période de récupération comparativement au niveau basal mesuré avant les enregistrements électrophysiologiques. Ces résultats n'étaient en revanche pas observés en T2 et en T3 pour le niveau d'anxiété qui n'était pas significativement différent au repos et en récupération. De la même manière, le niveau de stress perçu était équivalent au repos et en récupération en T2, mais ces résultats ne se maintenaient pas en T3. En effet, les niveaux de stress perçu étaient de nouveau plus faibles après la récupération comparativement à ceux de repos. Associé à cela, les niveaux globaux d'anxiété et de stress perçu étaient significativement plus élevés chez les participants lors de la première session par rapport aux deux autres sessions et ce, indépendamment du module. Pris dans leur ensemble, ces résultats suggèrent un stress psychologique plus intense lors de la première visite, tout particulièrement en début de session. Dans ce cadre, la première visite était possiblement plus anxiogène pour les participants car ils ne connaissaient pas les expérimentateurs, le matériel de mesure, les lieux, et étaient plus incertains quant au déroulement du rendez-vous. En effet, l'incertitude quant au déroulé expérimental a pu induire une anxiété anticipatoire (Dugas, Hedayati, *et al.*, 2005; Dugas, Marchand, *et al.*, 2005). Nous pourrions également nous attendre à ce que les étudiants, plus anxieux (Verger *et al.*, 2010), soient aussi plus sensibles à l'incertitude et donc plus enclins à ressentir de l'anxiété anticipatoire (Carleton *et al.*, 2012; pour revue, Grupe & Nitschke, 2013). Ces derniers éléments pourraient au moins pour partie expliquer la diminution des niveaux globaux (*i.e.*, indépendamment du module) d'anxiété et de stress perçu en T2 et T3 par rapport au T1. Étant donné que les trois sessions étaient identiques excepté quant à la version de la tâche de charge mentale proposée (voir chapitre 6, partie 1.3), nous suggérons que le niveau d'incertitude des sujets était plus faible lors des deuxième et troisième sessions. Les participants connaissaient désormais le déroulement des visites ce qui réduisait leur sentiment d'incertitude et leur anxiété anticipatoire, ceci pouvant contribuer à diminuer fortement leur anxiété et leur stress perçu. En outre, les éléments développés ci-dessus pourraient également expliquer les résultats retrouvés en T1 concernant les niveaux d'anxiété et de stress perçu significativement plus élevés au repos avant de débiter les enregistrements électrophysiologiques comparativement à ceux mesurés après le module de récupération. En effet, la mesure du stress psychologique au début de la première session était biaisée par l'anxiété d'anticipation et ne reflétait pas l'état émotionnel réel des participants. Cette interprétation est renforcée par le fait qu'en T2 et T3, les niveaux d'anxiété mesurés avant le module de repos étaient désormais semblables à ceux mesurés après le module de récupération. Concernant le niveau de stress perçu, les résultats obtenus en T2 corroborent également cette interprétation. En revanche, en T3, le niveau de stress perçu au repos était de nouveau supérieur à celui mesuré en récupération. Ce résultat pourrait être expliqué par le fait que cette session était la visite finale. Les sujets étaient soulagés lors de la complétion du dernier questionnaire de l'étude qui correspondait au questionnaire de stress perçu (EVA), ceci se traduisant par une plus forte diminution du niveau de stress perçu en récupération. Finalement, ces résultats soulignent la difficulté à mesurer, dans un contexte de « première visite », l'état basal des individus qui serait représentatif de leur fonctionnement habituel. Ce contexte module artificiellement les états

psychophysiologiques. C'est pourquoi, dans nos protocoles ultérieurs, les profils autonomiques n'ont pas été recherchés directement en T1.

Par ailleurs, nous l'avons évoqué précédemment, la majorité des études ont évalué la réactivité comportementale dans un contexte d'exposition unique à une tâche de charge mentale (C. Dantzer *et al.*, 2014; Dedovic *et al.*, 2005; Renaud & Blondin, 1997) ce qui rend difficile la comparaison de nos résultats à des résultats antérieurs. Nos résultats corroborent néanmoins des données précédentes portant sur un autre type de tâche de stress, la *Trier Social Stress Test* (TSST; Kirschbaum *et al.*, 1993), dans laquelle une tâche de stress mental est induite (*e.g.*, tâche arithmétique) successivement à une tâche de stress social (*e.g.*, prise de parole en publique). La TSST, contrairement aux tâches exposées précédemment, a été examinée dans un contexte d'expositions répétées. Pour ce faire, les auteurs ont créé différentes versions de la tâche (pour revue, Foley & Kirschbaum, 2010; Kirschbaum *et al.*, 1995). Dans ce cadre, Cohen et collaborateurs (2000) ont observé une augmentation significative des niveaux de peur et de stress perçu en situation de test et d'un re-test réalisé deux semaines après, mais ils soulignent que la réactivité comportementale lors de la seconde exposition était nettement atténuée. D'autres résultats évoquent également l'absence d'une réactivité comportementale en termes d'affectivité négative lorsque la seconde exposition à la TSST était effectuée après dix semaines (Boesch *et al.*, 2014). Ces deux résultats indiquent une habitude partielle voire totale à la TSST dans un contexte d'expositions répétées à la tâche. Concernant notre étude, nos résultats suggèrent une habitude partielle à la tâche de charge mentale, la réactivité comportementale était observable aux trois temps de mesures malgré une réactivité plus importante lors de la première exposition. En effet, nous avons tenté d'induire des différences de procédure pour réduire le niveau d'habitude en modifiant la version de la tâche (voir chapitre 6, partie 1.3) comme cela a été préconisé et utilisé dans des versions de la TSST créées pour des mesures répétées (pour revue, Foley & Kirschbaum, 2010; Kirschbaum *et al.*, 1995). Nous pourrions également nous attendre à ce que ces effets d'habitude soient atténués lorsque la tâche sera utilisée dans nos protocoles longitudinaux en raison de délais plus longs entre les expositions à la tâche. Les trois expositions ne se réaliseront pas toutes les 48 heures, mais tous les 24 jours. Des preuves empiriques montrent en ce sens que la réponse du cortisol salivaire était atténuée lorsque la seconde exposition à la TSST était effectuée 24 heures après alors que cela n'était pas le cas dix semaines après (Petrowski *et al.*, 2012).

En résumé, malgré une anxiété et un stress perçu plus faibles en T2 et T3, la tâche provoquait une réactivité comportementale suffisante et adéquate aux trois temps de mesure. Certes, la tâche induisait des réactions plus intenses en T1, mais les effets de la tâche persistaient en T2 et en T3 sans nouvelle atténuation de la réponse. Les effets de la répétition de la tâche sont donc validés. De plus, même si le niveau de stress psychologique n'était pas systématiquement équivalent entre le repos et la récupération, la tâche de charge mentale induisait tout de même le schéma de réactivité comportementale attendu. Cette tâche peut donc être utilisée pour induire un stress psychologique dans un contexte de trois mesures répétées.

### 1.7.2. Effets physiologiques

Nous supposons également que cette tâche induirait parallèlement à la réactivité comportementale, une réactivité physiologique neurovégétative au travers de la mesure de la vmVFC (système parasympathique vagal) et de l'AED (système sympathique cholinergique) classiquement utilisées afin de contrôler l'apparition d'un stress pendant une tâche expérimentale (pour méta-analyse, Castaldo *et al.*, 2015; Everly & Lating, 2019; pour revue,

Thielmann *et al.*, 2022). De plus, compte tenu de la multitude de définitions retrouvées derrière le terme de stress (Epel *et al.*, 2018), nous avons choisi d'appréhender cette tâche non pas comme une tâche de stress mais plutôt comme une tâche de charge mentale permettant d'activer la phase d'alarme de la réaction de stress (*i.e.*, réactivité autonome) (voir chapitre 2, partie 2.3.1).

#### . Système sympathique cholinergique

Concernant le système sympathique cholinergique, les résultats obtenus vont dans le sens de nos hypothèses. Aux trois sessions, les résultats indiquent une augmentation de l'activité sympathique cholinergique pendant la tâche de charge mentale indexée par une augmentation de l'AED phasique (fréquence des RED, amplitude des RED) et tonique (niveau moyen tonique) pendant le module de réactivité. Il était ensuite observé une diminution de l'activité sympathique cholinergique après la tâche indexée par une réduction de l'AED phasique (fréquence des RED, amplitude des RED) et tonique (niveau moyen tonique) pendant le module de récupération. Nos résultats confirment des conclusions précédentes selon lesquelles les tâches de type Stroop activent le système sympathique (Hjemdahl *et al.*, 1984; Mueller *et al.*, 2022; Renaud & Blondin, 1997). Nos résultats vont également dans le sens d'autres études de validation d'une tâche de charge mentale (C. Dantzer *et al.*, 2014) et d'induction de stress en environnement virtuel (Kerous *et al.*, 2020). Nous obtenons également des résultats comparables à ceux retrouvés pour la TSST (pour revue, Allen *et al.*, 2014). Associé à cela, des auteurs ont récemment indiqué que les tâches de type Stroop modifié incluant un contexte socio-évaluatif entraînaient une plus grande activation sympathique cholinergique comparativement à des tâches classiques de Stroop (Mueller *et al.*, 2022). Dans cette lignée, nous suggérons que les statistiques fictives affichées à la fin des blocs 2, 4 et 6 dans notre tâche de charge mentale ont encore plus affecté les participants en termes de réactivité sympathique en renforçant l'impression que les autres participants avaient réalisé de meilleures performances à la tâche. Nous soulignons également que notre tâche induit des effets sympathiques qui se maintiennent sur les trois sessions de mesure ce qui n'avait pas été démontré dans les études présentées précédemment. La réactivité sympathique cholinergique était observable lors des trois expositions à la tâche et ce, sans atténuation de la réponse. Ces résultats sont en faveur de l'intérêt de notre tâche de charge mentale dans la mesure où celle-ci peut être utilisée dans des protocoles à mesures répétées. Ceci est d'autant plus pertinent que cette tâche peut pallier certains inconvénients de la TSST puisque ne nécessite qu'un seul expérimentateur, ne dure qu'une dizaine de minutes et peut être appliquée dans des conditions qui ne requièrent pas que les sujets bougent ou parlent durant la réalisation de la tâche.

En outre, nos résultats concernant l'AED phasique corroborent ceux comportementaux puisque ceux-ci suggèrent que la tâche de charge mentale induisait une réactivité émotionnelle significative chez les participants. En effet, les RED (fréquence et amplitude) sont classiquement utilisées comme des indices de la réactivité émotionnelle (Lang *et al.*, 1993; Sato *et al.*, 2020).

Nous notons par ailleurs que le niveau tonique moyen durant les trois sessions était plus élevé pendant le module de récupération que pendant le module de repos. Dans ce cadre, la durée de dix minutes du module de récupération était possiblement trop courte pour que le niveau tonique moyen revienne totalement à son niveau basal de repos. Néanmoins, la diminution significative de l'AED tonique entre les modules de réactivité et de récupération est en faveur d'un retour aux valeurs basales au cours de la récupération pour le test et les deux re-tests. Associée à cela,

l'AED phasique en récupération n'était pas significativement différente de celle au repos, corroborant également un retour à l'état basal du système sympathique cholinergique.

#### · Système parasympathique vagal

Concernant l'activité parasympathique vagale, les résultats obtenus sont plus divergents. De fait, contrairement à nos hypothèses, en T1, T2 et T3, aucune diminution du RMSSD et du lnHF entre le repos et la réactivité n'a été mise en évidence, ceci traduisant l'absence d'un retrait vagal au cours de notre tâche. De plus, en T2 et en T3, les résultats indiquaient même une augmentation significative du RMSSD entre le repos et la réactivité, ce qui n'était en revanche pas observée pour le lnHF. Globalement, ces résultats ne vont pas dans le sens des travaux antérieurs indiquant généralement l'existence d'un retrait vagal pendant une tâche de stress mental. Une méta-analyse a constaté que le RMSSD et le HF diminuaient pendant une tâche de stress aigu chez des adultes en bonne santé (Castaldo *et al.*, 2015). Des preuves empiriques suggèrent ces mêmes changements dans la réponse autonome parasympathique de participants exposés à des tâches de charge mentale dans un contexte d'exposition unique (Delaney & Brodie, 2000; Nolan *et al.*, 2005; Vanitha *et al.*, 2017). Toutefois, comme le souligne plus récemment la théorie du réservoir vagal (Laborde *et al.*, 2018) (voir chapitre 2, partie 2.2.3), une dépression générale de la vmVFC pendant un stress peut-être attendue mais cela dépendrait du type de stressseurs. En particulier, les stressseurs de type cognitif comme ceux utilisés dans les tâches de charge mentale pourraient ne pas induire ce pattern de réactivité vagale. Un fort retrait vagal est certes adaptatif dans une situation excessive car cela démontre la capacité de l'individu à fournir à l'organisme l'énergie nécessaire pour faire face à la situation (M. J. Lewis *et al.*, 2007), mais dans le cas de situations plus modérées comme certaines tâches cognitives, un retrait plus faible voire une augmentation de la vmVFC (réapprovisionnement vagal) seraient également adaptatifs (voir Figure 7.9). De cette manière, comme nous l'avons rapporté dans la présente étude, certains auteurs n'ont pas observé de retrait vagal chez des sujets sains exposés à une tâche de charge mentale (Grässler *et al.*, 2021; Taelman *et al.*, 2009). De plus, nous l'avons évoqué dans la partie théorique (voir chapitre 2, partie 2.2.3), dans le cas d'une tâche longue et coûteuse cognitivement, lorsque la fatigue mentale augmente, un retrait vagal léger ou une augmentation de la vmVFC peuvent être observables (Matuz *et al.*, 2021). Certaines tâches liées aux expériences de *flow*<sup>9</sup> ont également été associées à une augmentation du réservoir vagal (Colzato *et al.*, 2018; Peifer *et al.*, 2014; Tozman *et al.*, 2015). Nous pouvons dès lors envisager que dans les deuxième et troisième sessions, les étudiants étaient focalisés sur la tâche ce qui augmentait le RMSSD pendant le module de réactivité. L'augmentation du RMSSD n'était cependant pas visible en T1 puisque le niveau de stress psychologique était plus élevé au repos (voir chapitre 7, partie 1.6.1). En outre, le *flow* étant associé à une augmentation de l'activité vagale et à une activation sympathique modérée (Colzato *et al.*, 2018; Peifer *et al.*, 2014), cela pourrait expliquer au moins pour partie la co-activation sympatho-vagale (*i.e.*, augmentations du RMSSD et de l'AED) observée au cours de la tâche. Dans ce cadre, l'activation sympathique peut-être liée à la vasodilatation nécessaire à l'augmentation de l'oxygénation cérébrale pendant la réalisation de la tâche (Hamner *et al.*, 2012; pour revue, Ter Laan *et al.*, 2013).

---

<sup>9</sup> Pour rappel, le *flow* est un état psychologique agréable que les gens ressentent lorsqu'ils sont complètement absorbés par une activité, associé à une augmentation de l'attention soutenue et un sentiment accru de contrôle sans tenir compte du temps (Csikszentmihalyi 1975, 1991).

Une autre interprétation possible de ces résultats concerne la motivation des étudiants à exécuter la tâche. Dans cette perspective, des preuves empiriques ont montré qu'une forte motivation à accomplir une tâche de charge mentale était associée à un retrait vagal élevé tandis qu'une faible motivation, favorisant un désengagement de la tâche, était associée à une augmentation vagale (Capa *et al.*, 2008). Ces éléments pourraient expliquer le profil de réactivité de la vmVFC retrouvée dans la présente étude. Les étudiants, réalisant plusieurs expérimentations et dont les motivations sont généralement extrinsèques (*i.e.*, obtenir un bon d'expérience pour avoir un point supplémentaire aux examens), étaient possiblement peu motivés à exécuter la tâche. Ils avaient tendance à se désengager plus facilement, ceci d'autant plus après l'avoir réalisé une première fois ce qui expliquerait que l'augmentation du RMSSD n'était visible qu'à partir du T2.

Il faut toutefois souligner que le rôle de l'augmentation vagale dans une situation aversive n'est toujours pas clair et les profils de réactivité vagale sont largement débattus. Nous l'avons évoqué dans la partie théorique, il n'existe actuellement pas de normes afin de déterminer ce qu'est une « bonne » flexibilité vagale en termes d'intensité, rendant complexe l'interprétation de ces profils de réactivité. En outre, compte tenu qu'aucune augmentation de la vmVFC n'était objectivable par l'indicateur lnHF, nous pouvons nous questionner sur la sensibilité de cet indicateur. Des travaux récents proposent ainsi de se référer au RMSSD pour mesurer la vmVFC en réactivité puisque même si le rythme respiratoire a été contrôlé, des micro-changements de la fréquence respiratoire peuvent se produire pendant la tâche (Thomas *et al.*, 2019). Le RMSSD est moins sensible aux artéfacts que le HF (Bourdillon *et al.*, 2022). Des études récentes menées chez l'animal remettent également en question la fiabilité de ces indicateurs comme marqueurs du tonus vagal (Marmarstein *et al.*, 2021).

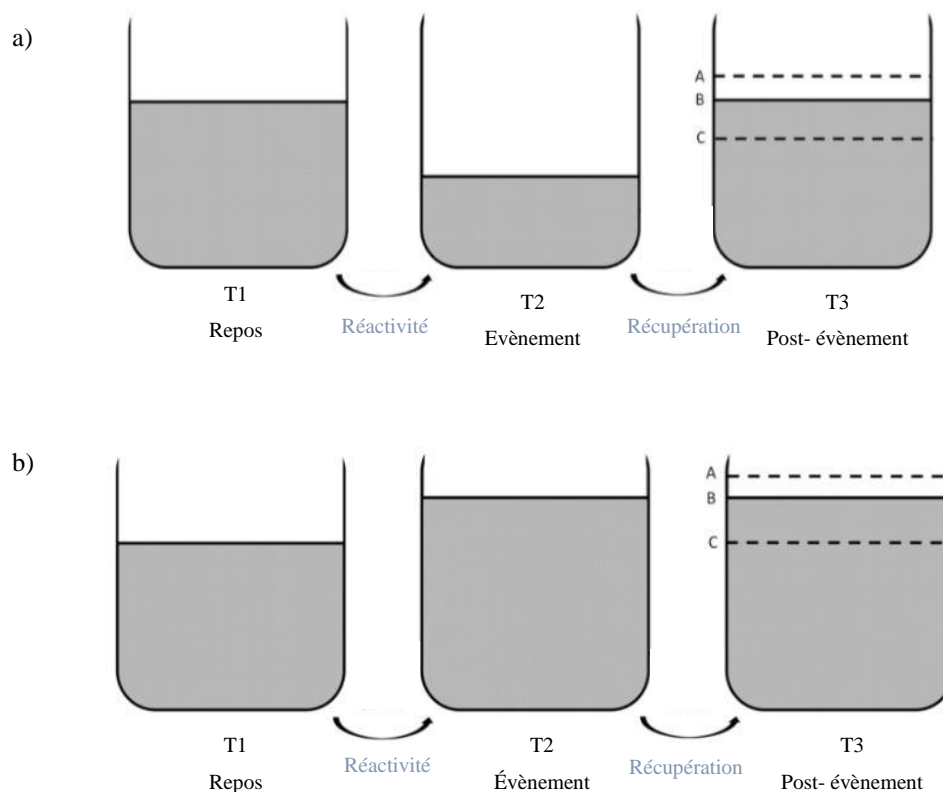
Concernant le rebond vagal, nos résultats sont consistants avec nos attentes et la littérature (Laborde *et al.*, 2018; Nolan *et al.*, 2005). Après la tâche, une augmentation significative du lnHF était observée pendant le module de récupération aux trois temps de mesure ce qui n'était cependant pas le cas pour le RMSSD. Toutefois, au regard des données descriptives (voir Table 7.1), le RMSSD semblait augmenter entre le module de réactivité et celui de récupération en faveur d'un rebond vagal, mais compte tenu des méthodes de calcul de ces deux indicateurs, il est possible que le HF soit plus sensible afin de détecter le rebond vagal dans ces conditions. Cette interprétation est renforcée par le fait que le RMSSD était significativement plus élevé en récupération qu'au repos. Selon la théorie du réservoir vagal, nos résultats signifieraient donc que le niveau de contrôle vagal cardiaque post-événement est plus élevé que celui de repos (voir Figure 7.9). Au regard des données comportementales, cette récupération rapide après l'induction d'une émotion négative (anxiété et stress perçu) est associée à une régulation efficace des émotions (Berna *et al.*, 2014; Gordon *et al.*, 2012).

Finalement, dans leur ensemble, nos résultats physiologiques indiquent que la tâche de charge mentale peut être utilisée pour induire une réactivité sympathique cholinergique dans un contexte de trois mesures répétées sans atténuation de la réponse. Concernant la réactivité parasympathique vagale, les résultats suggèrent que la tâche induisait une flexibilité autonome s'indexant principalement par une co-activation sympatho-vagale. Cela d'autant plus que les résultats plus hétérogènes concernant la réactivité physiologique n'invalident pas nos résultats comportementaux. En effet, une revue regroupant 49 études sur le stress aigu, fait état d'une corrélation significative entre la réponse émotionnelle (stress psychologique) et la réponse physiologique dans seulement 25 % des études (J. Campbell & Ehlert, 2012). En outre, cette tâche incluait la plupart des caractéristiques préconisées afin de maximiser l'induction d'un stress mental (Dickerson & Kemeny, 2004), tout en répondant aux contraintes

méthodologiques inhérentes aux mesures électrophysiologiques (Brugnera *et al.*, 2018; Choi *et al.*, 2021). Dans ce cadre, aucune autre tâche de stress mental n'a été validée en situation de mesures répétées et ne répondait aux contraintes imposées par nos protocoles expérimentaux.

**Figure 7.9**

*Retrait vagal et réapprovisionnement vagal selon la théorie du réservoir vagal (Laborde *et al.*, 2018)*



*Note.* a) Effet d'un facteur d'épuisement vagal cardiaque avec une diminution de la *vmVFC* (retrait vagal) pendant la réactivité. En récupération A : niveau de contrôle vagal cardiaque post-évènement plus élevé que celui de repos. B : niveau de contrôle vagal cardiaque post-évènement revient à son niveau de repos. C : le niveau de contrôle vagal cardiaque n'arrive pas à retrouver son niveau de repos. b) Effet d'un facteur de réapprovisionnement vagal cardiaque avec une augmentation de la *vmVFC* pendant la réactivité. En récupération A : niveau de contrôle vagal cardiaque post-évènement plus élevé que celui de repos. B : niveau de contrôle vagal cardiaque post-évènement similaire à celui pendant l'évènement. C : niveau de contrôle vagal cardiaque post-évènement revient à son niveau de repos.

### 1.7.3. Limites

La principale limite de cette étude se réfère à un possible biais d'échantillonnage lié à la population, des étudiants en psychologie. En effet, comme discuté précédemment, ces étudiants ne sont pas naïfs des protocoles expérimentaux et possiblement peu motivés à réaliser la tâche ce qui a pu biaiser certains de nos résultats. De plus, il aurait été intéressant d'ajouter une mesure du cortisol afin d'examiner si la tâche de charge mentale induisait la réponse de stress dans son intégralité telle que décrite par Selye (voir chapitre 2, partie 2.3.1), ceci dans un contexte d'exposition répétée. Ces éléments auraient permis d'approfondir l'interprétation de nos résultats quant à la réactivité physiologique autonome. Toutefois, l'ajout d'une telle mesure nous semblait difficile en termes de faisabilité. En outre, l'absence d'une tâche contrôle est discutable. Néanmoins, notre tâche était une tâche de charge

mentale de type Stroop dont l'efficacité en termes de réactivités comportementales et physiologiques a déjà été prouvée dans la littérature, ceci dans un contexte d'exposition unique (Delaney & Brodie, 2000; Hjemdahl *et al.*, 1984; Mueller *et al.*, 2022; Renaud & Blondin, 1997; Vanitha *et al.*, 2017). De fait, l'objectif central de cette étude n'était pas de valider intrinsèquement la tâche mais de valider ses effets de répétition.

#### 1.7.4. Conclusion

A l'issue de cette première étude, nous considérons pouvoir appliquer de manière valide cette tâche pour les protocoles ultérieurs. En effet, même si nos résultats ne répondaient pas complètement à tous nos critères initiaux, la tâche construite validait la majorité de nos attentes concernant la réactivité comportementale (stress psychologique) et la réactivité sympathique cholinergique (phase d'alarme de la réponse de stress physiologique), et ce dans un contexte d'expositions répétées. Cette tâche de charge mentale nous permettra d'examiner la dysautonomie dans les TSS en particulier en évaluant la flexibilité du SNA des patients SII et CNEP qui est un des axes au cœur du questionnement de ma thèse. Associé à cela, celle-ci nous permettra d'évaluer l'efficacité physiologique du VFC-BFB dans un protocole impliquant des mesures répétées.



## 2. Dysautonomie dans les troubles à symptomatologie somatique : ÉTUDE 2

Deux protocoles de recherche ont été menés en parallèle : un protocole expérimental clinique mené auprès de patients souffrant de TSS, en particulier du SII ou de CNEP (*protocole Biofeesomato*), et un protocole expérimental mené en population générale auprès de sujets sains (*protocole Biofeesains*). La première étude (étude 2A) et celles présentées ultérieurement (études 2B, 2C, 3, 4, 5A et 5B) sont toutes issues de ces deux protocoles de recherche. Dans ce cadre, par souci de synthèse, les deux protocoles (*Biofeesomato et Biofeesains*) seront explicités intégralement dans la première étude (étude 2A), mais ne seront pas développés dans les études suivantes. Ainsi, certains éléments abordés dans la première étude ne relèveront pas directement des objectifs de cette dernière, mais seront nécessaires afin de répondre aux hypothèses des études ultérieures.

### 2.1. Dysautonomie tonique dans les troubles à symptomatologie somatique : ÉTUDE 2A

Une des questions fondamentales de la thèse concernait l'intérêt de caractériser l'état autonome fonctionnel dans les TSS. En particulier, l'existence d'une dérégulation du SNA au repos dans les TSS a été corroborée par des données empiriques et théoriques. Néanmoins, au regard des résultats non consensuels retrouvés dans la littérature, des preuves empiriques supplémentaires apparaissaient nécessaires. L'étude combinée de plusieurs indicateurs physiologiques (parasympathique et sympathique), moins systématique dans la littérature, nous a semblé appropriée pour caractériser plus précisément le fonctionnement du SNA. Dans ce cadre, cette première étude 2A visait à évaluer l'existence d'une dysautonomie tonique dans les TSS au travers de différents marqueurs neurovégétatifs.

#### 2.1.1. Objectifs

Cette étude visait à rechercher l'existence d'une dysautonomie au repos (tonique) dans deux populations cliniques souffrant de deux types de TSS : le SII et les CNEP.

#### 2.1.2. Participants

Deux analyses de puissance ont été calculées avec le logiciel G\*Power 3 (Faul *et al.*, 2007) pour déterminer *a priori* la taille de l'échantillon de patients TSS (*protocole Biofeesomato*) et la taille de l'échantillon de sujets sains (*protocole Biofeesains*). Les analyses de puissance relatives au protocole *Biofeesomato* et au protocole *Biofeesains* ont reposé sur le critère de jugement principal HF en tant qu'index de l'activité vagal cardiaque le plus couramment rapporté dans la littérature avec comme objectif :

- Pour *Biofeesomato* : l'évaluation de l'efficacité du VFC-BFB en population clinique dans les TSS.
- Pour *Biofeesains* : la validation empirique du VFC-BFB sur le tonus vagal en population générale.

#### . Population clinique – TSS (SII et CNEP)

Dans le protocole *Biofeesomato*, l'analyse de puissance pour une ANOVA à mesures répétées 3x3 (temps de mesure x module) a été réalisée pour une taille d'effet ( $\eta^2_p$ ) de .12 qui a été obtenue sur le critère de jugement principal mesuré au repos (HF - vmVFC) basés sur trois études antérieures portant sur l'effet du VFC-BFB sur le

tonus vagal (Kudo *et al.*, 2014; Paul & Garg, 2012; Wells *et al.*, 2012). Nous avons utilisé les mêmes études que dans le protocole *Biofeesains* car au moment du préenregistrement, aucune donnée n'était disponible sur les effets du VFC-BFB sur le HF chez des patients SII ou CNEP. L'analyse de puissance fixant une puissance à .95 avec un niveau de signification (alpha) de .05 a rapporté un échantillon nécessaire d'au moins 22 participants. Nous avons décidé d'inclure au moins 25 patients SII et 25 patients CNEP en fonction des taux d'inclusion prévus par les médecins et de la durée de l'étude. Conformément aux bonnes pratiques de recherche, l'essai clinique a été pré-enregistré sur ClinicalTrials.gov Protocol Registration and Results System (PRS) dont l'identifiant est 2020-A02155-34.

Cette étude a été proposée à 44 patients souffrant de TSS entre 18 et 70 ans : 12 hommes et 32 femmes ( $M_{\text{âge}} = 36.45$  ans ;  $ET_{\text{âge}} = 14.10$ ) entre mars 2021 et mars 2023. Le plus haut niveau d'éducation atteint par les participants était un niveau bac+5 ou plus (27.27 %), suivi d'un niveau bac à bac+3 (45.45 %), et d'un niveau CAP ou brevet des collèges (15.91 %). Trois participants étaient à la retraite (6.82 %) et deux en invalidité (4.55 %). La durée moyenne entre la première visite et la date du diagnostic était de 45.34 mois ( $ET = 74.71$  ;  $min-max = 0-368$ ), et celle entre la première visite et les premiers symptômes déclarés de 133.43 mois ( $ET = 132.60$  ;  $min-max = 2-607$ ). Concernant les comorbidités, 4 patients souffraient de fibromyalgie, 4 d'endométriose, 1 de trouble déficitaire de l'attention, et 1 du syndrome de San Luis Valley. Les patients souffrant du SII ont été sélectionnés dans le service d'Hépatogastroentérologie et ceux souffrant de CNEP dans le service de Neurologie fonctionnelle du CHU Grenoble Alpes. Les personnes dont le diagnostic de SII ou de CNEP n'avait pas été posé ne pouvaient pas participer à cet essai clinique.

Parmi les 44 patients TSS, 11 patients souffraient de CNEP ( $M_{\text{âge}} = 24.00$  ans ;  $ET_{\text{âge}} = 7.71$ ). La durée moyenne entre la première visite et la date du diagnostic était de 29.82 mois ( $ET = 68.24$  ;  $min-max = 1-233$ ), et celle entre la première visite et les premiers symptômes déclarés de 86.09 mois ( $ET = 112.90$  ;  $min-max = 2-298$ ). De plus, 33 patients souffraient de SII (13 SII mixte, 2 à dominance constipation et 18 à dominance diarrhéique) ( $M_{\text{âge}} = 40.61$  ans ;  $ET_{\text{âge}} = 13.30$ ). La durée moyenne entre la première visite et la date du diagnostic était de 50.52 mois ( $ET = 77.03$  ;  $min-max = 0-368$ ), et celle entre la première visite et les premiers symptômes déclarés de 149.21 mois ( $ET = 136.44$  ;  $min-max = 4-607$ ).

Sept participants ont abandonné l'étude en cours. L'échantillon final analysable était composé de 37 participants : 11 hommes et 26 femmes ( $M_{\text{âge}} = 36.24$  ans ;  $ET_{\text{âge}} = 14.01$ ). Huit patients souffraient de CNEP ( $M_{\text{âge}} = 24.00$  ans ;  $ET_{\text{âge}} = 8.77$ ) et 29 patients souffraient de SII (11 SII mixte, 2 à dominance constipation et 16 à dominance diarrhéique) ( $M_{\text{âge}} = 39.62$  ans ;  $ET_{\text{âge}} = 13.36$ ). De plus, compte tenu du nombre conséquent de patients ayant vécu des événements de vie marquants au cours de l'étude ( $n = 12$ ), nous avons décidé, contrairement aux sujets sains (voir ci-après), de ne pas les exclure, ceci afin d'atteindre les effectifs fixés concernant les patients SII.

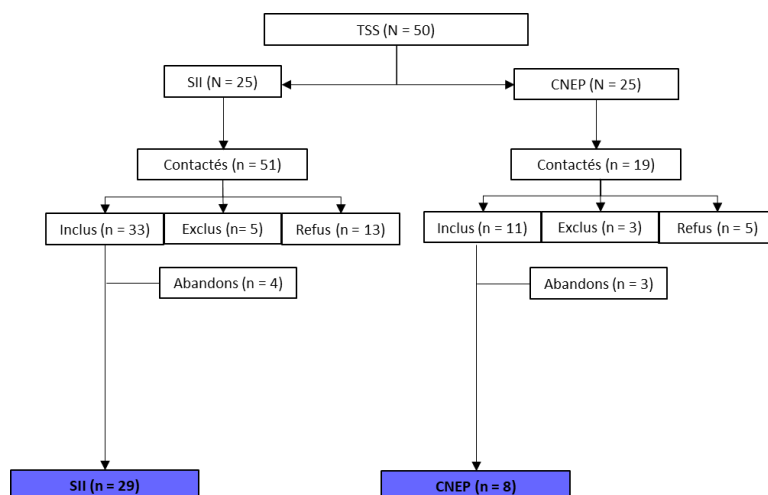
Malgré des sollicitations répétées entre mars 2021 et mars 2023 auprès des patients du service de Neurologie fonctionnelle; seuls huit patients souffrant de CNEP ont pu être intégrés à l'étude. Au regard de ces effectifs et du différentiel avec les effectifs du groupe SII, nous avons décidé d'examiner les profils descriptifs de ces patients dans nos différentes conditions expérimentales mais de ne pas intégrer ce groupe dans les analyses statistiques réalisées. Notons que l'essai clinique est toujours en cours afin d'atteindre les effectifs fixés (voir Figure 7.10).

Cette recherche a été approuvée par le comité de protection des personnes SUD-EST VI Clermont-Ferrand, France (référence AU 1658, : 2020-A02155-34). Les participants étaient informés de l'objectif et du déroulement de

l'étude (voir Annexe XXI) et un consentement libre et éclairé était demandé avant toute participation à l'étude (voir Annexe XXI).

**Figure 7.10**

Organigramme du protocole *Biofeesomato* (population clinique – TSS)



*Note.* Les patients ont été sélectionnés les services d'Hépatogastroentérologie (SII) et de Neurologie fonctionnelle (CNEP) du CHU Grenoble Alpes.

#### Population non clinique – sujets sains

Dans le protocole *Biofeesains*, l'analyse de puissance pour une ANOVA mixte 3x2 (temps de mesure, variable intra x groupe, variable inter) a été réalisée pour une taille d'effet ( $\eta^2_p$ ) de .12 qui a été obtenue sur le critère de jugement principal mesuré au repos (HF - vmVFC) basés sur trois études antérieures portant sur l'effet du VFC-BFB sur le tonus vagal (Kudo *et al.*, 2014; Paul & Garg, 2012; Wells *et al.*, 2012). L'analyse de puissance fixant une puissance à .95 avec un niveau de signification (alpha) de .05 a rapporté un échantillon nécessaire d'au moins 44 participants sains (22 participants par groupe). Cette étude a été pré-enregistrée sur OSF<sup>10</sup>.

Cette étude a été proposée à 62 sujets entre 18 et 70 ans : 13 hommes et 49 femmes ( $M_{\text{âge}} = 36.13$  ans ;  $ET_{\text{âge}} = 14.76$ ) entre mars 2021 et août 2022. Le plus haut niveau d'éducation atteint par les participants était un niveau bac+5 ou plus (30.65 %), suivi d'un niveau bac à bac+3 (54.84 %), et d'un niveau CAP ou brevet des collèges (6.45 %). Cinq participants étaient à la retraite (8.06%). Les sujets ont été sélectionnés sur la base du volontariat à la suite d'un appel à participation à une étude en psychologie à l'USMB dans les villes de Chambéry et environnantes. Les sujets ont été gratifiés à raison de 50 euros pour leur participation.

Huit participants ont abandonné l'étude en cours. Sept participants ont été exclus des analyses après avoir vécu des événements de vie particulièrement marquants au cours de l'étude (*e.g.*, deuil, séparation, cambriolage,

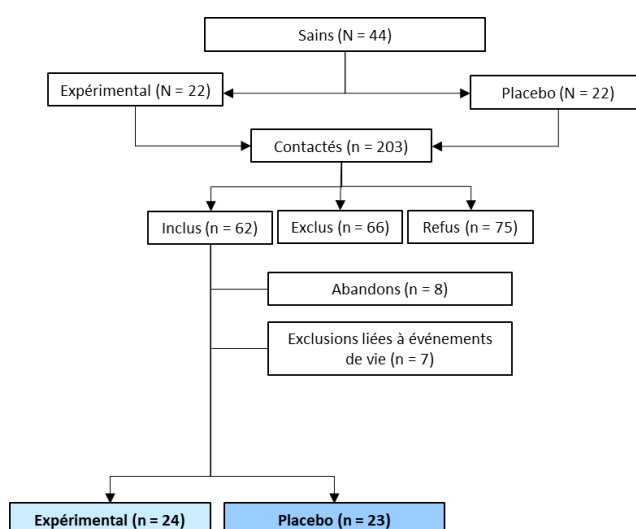
<sup>10</sup> [https://osf.io/fkb79/?view\\_only=b1a425f03d4a4470ac30bd6d5467db07](https://osf.io/fkb79/?view_only=b1a425f03d4a4470ac30bd6d5467db07)

accident) où après avoir signalé des nouveaux traitements pharmacologiques, qui ont pu avoir un fort impact sur leur état global émotionnel et physiologique (Laborde *et al.*, 2017; LeBlanc *et al.*, 2016; Plaza-Florido *et al.*, 2021). L'échantillon final était composé de 47 participants : 10 hommes et 37 femmes ( $M_{\text{âge}} = 36.70$  ans ;  $ET_{\text{âge}} = 15.65$ ) répartis aléatoirement dans deux groupes : un groupe expérimental - technique de VFC-BFB et un groupe placebo - technique de pseudo VFC-BFB. Vingt-quatre participants étaient inclus dans le groupe expérimental : 5 hommes et 19 femmes ( $M_{\text{âge}} = 38.50$  ans ;  $ET_{\text{âge}} = 14.57$ ) et 23 dans le groupe placebo : 5 hommes et 18 femmes ( $M_{\text{âge}} = 34.83$  ans ;  $ET_{\text{âge}} = 16.82$ ) (voir Figure 7.11).

Cette recherche a été approuvée par le comité d'éthique de l'USMB, France (référence C.E.R.E.U.S : CER\_2021\_10). Les participants étaient informés de l'objectif et du déroulement de l'étude (voir Annexe XXII) et un consentement libre et éclairé était demandé avant toute participation à l'étude (voir Annexe XXII).

**Figure 7.11**

*Organigramme du protocole Biofeesains (population non clinique -sujets sains)*



*Note.* Les sujets sains ont été sélectionnés sur la base du volontariat à la suite d'un appel à participation à une étude en psychologie à l'USMB.

#### · Critères d'inclusion / exclusion

Les critères d'exclusion dans les deux populations étaient l'existence de pathologies diagnostiquées neurologiques, psychiatriques, cardiaques et/ou en lien avec des dysfonctionnements autonomes. Les sujets ne devaient prendre aucun traitement pharmacologique susceptible d'affecter le SNA (*e.g.*,  $\alpha$ - ou  $\beta$ -bloquants). Les femmes enceintes, allaitantes, les personnes majeures protégées par la loi et/ou les sujets pratiquant une technique de relaxation de manière régulière (au moins 3 fois par semaine dans les 12 derniers mois) n'étaient pas autorisés à participer à cette étude. Ces conditions de recrutement étaient explicitées dans l'annonce présentant l'expérience et vérifiées lors d'un entretien téléphonique en amont de la première visite. Par ailleurs, il était également demandé aux participants inclus de ne pas consommer de café, thé, boissons excitantes et/ou tabac deux heures avant

l'expérience tel que recommandé dans le guide de bonnes pratiques pour les mesures électrophysiologiques neurovégétatives (Laborde *et al.*, 2017; Plaza-Flórido *et al.*, 2021). Il leur était également demandé de consommer un petit déjeuner léger, de ne pas se laver les cheveux la veille et de ne pas pratiquer une activité physique dans les douze heures précédant les visites (voir Annexe XXIII).

### 2.1.3. Matériel

L'ensemble du matériel électrophysiologique, des questionnaires « état » (excepté l'EVA) et la tâche de charge mentale (voir chapitre 6, partie 1.3) ont été utilisés à chacune des sessions de mesures (T1, T2 et T3). Les questionnaires « traits » ont quant à eux été utilisés entre chaque session de mesures (entre T1 et T2 ; entre T2 et T3). De plus, les deux protocoles ont nécessité l'utilisation du logiciel VFC-BFB emWave Pro<sup>®</sup> entre la session deux et la session trois (entre T2 et T3).

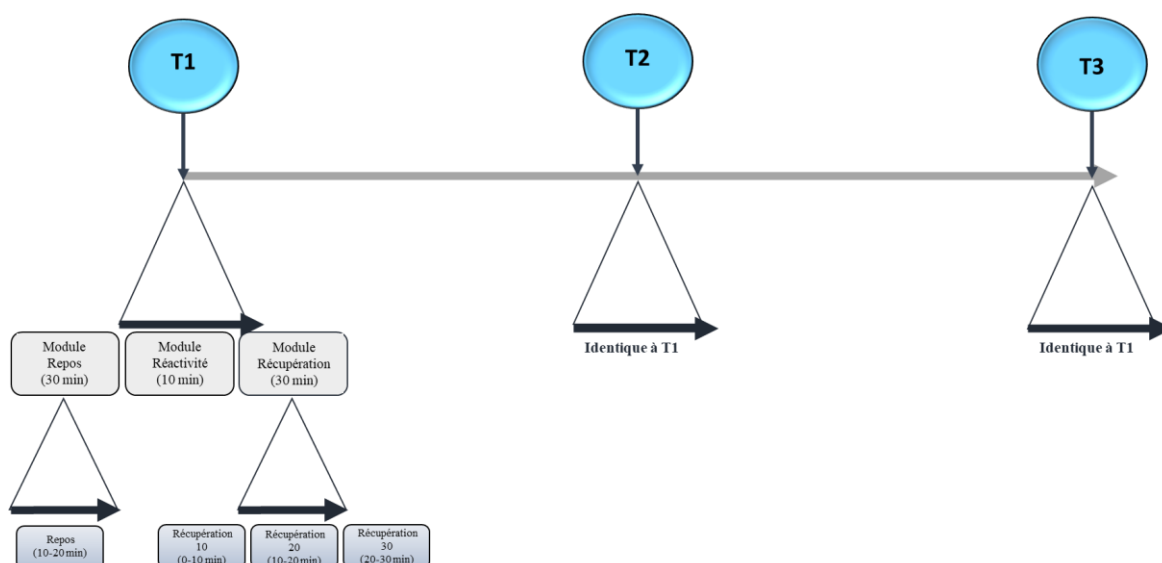
Les enregistrements des signaux électrophysiologiques étaient réalisés en position semi-allongée, durant un module de repos (30 minutes, les yeux ouverts), puis de réactivité à une tâche de charge mentale (10 minutes) et enfin de récupération (30 minutes, les yeux ouverts). Les enregistrements étaient toujours réalisés entre 10 et 12 heures du matin chez tous les participants et aux différents temps de mesures. La durée des époques d'analyse a été fixée à dix minutes. En effet, la durée de la fenêtre d'analyse du module de réactivité étant de dix minutes, nous avons décidé de diviser les modules de repos et de récupération en trois époques de dix minutes pour que les durées de nos fenêtres d'analyses soient équivalentes. Ceci, afin de pouvoir créer des scores de réactivité et de récupération de manière valide<sup>11</sup> (les calculs de ces scores seront précisés dans l'étude 2C). De plus, afin de limiter le nombre d'analyses et d'avoir une ligne de base la plus homogène possible, nous avons pris en considération le deuxième époque (époque 20 entre 10 et 20 minutes) du module de repos comme fenêtre d'analyse basale étant donné que cet époque était le plus représentatif de l'état de repos des individus dans chacune des sessions selon les critères suivants : un niveau parasympathique (vmVFC - RMSSD) au plus haut et un niveau sympathique au plus bas (AED phasique - fréquence des RED). Concernant la fenêtre d'analyse du module de récupération, il a été choisi de garder les trois époques (époque 10 entre 0 et 10 minutes, époque 20 entre 10 et 20 minutes et époque 30 entre 20 et 30 minutes) en raison de la durée variable de la récupération physiologique des individus pour revenir à leur état basal (voir Figure 7.12).

---

<sup>11</sup> Score de repos = époque 20 repos, score de réactivité = [(époque tâche – époque 20 repos) / époque 20 repos], score de récupération 10 = [(époque 10 récupération – époque tâche) / époque tâche], score de récupération 20 = [(époque 20 récupération – époque tâche) / époque tâche], score de récupération 30 = [(époque 30 récupération – époque tâche) / époque tâche].

Figure 7.12

Récapitulatif des fenêtres d'analyse des signaux électrophysiologiques



*Note.* Les enregistrements des signaux électrophysiologiques en T1, T2 et T3 étaient toujours réalisés dans le même ordre durant un module de repos (30 min), puis de réactivité à une tâche de charge mentale (10 min) et de récupération (30 min). La fenêtre d'analyse du module de repos correspond à la deuxième époque : époque 20 (10-20 min). Les fenêtres d'analyse du module de récupération correspondent aux 3 époques : époque 10 (0-10 min), époque 20 (10-20 min) et époque 30 (20-30 min).

#### 2.1.4. Procédure expérimentale

L'étude nécessitait trois sessions analogues (T1, T2 et T3) au CHU de Grenoble pour les patients TSS et à l'USMB pour les sujets sains, d'une durée de 3h30 chacune se réalisant obligatoirement sur des matinées (voir Figure 7.13 *Biofeesomato* et Figure 7.14 *Biofeesains*). Une période d'au moins 24 jours était nécessaire entre chaque session durant lesquelles les participants devaient répondre à des questionnaires en ligne (paquets 1, 2, 3 et 4) sur la plateforme Limesurvey qui leur étaient transmis via une adresse électronique. Le paquet 1 était constitué de la SSQ6, du MAIA-2 et de la STAI Y-B. Le paquet 2 de la Brief-Cope, du BFI-N et du CTQ. Le paquet 3 de la DHS et le paquet 4 du BVAQ-B et de la LES.

- **La première session (T1)** débutait par la signature des formulaires de consentement puis des questions étaient posées au sujet concernant certaines données socio-démographiques (âge, profession, antécédents médicaux, statut de fumeur). De plus, les dates du diagnostic et des premiers symptômes étaient demandés aux patients TSS. Les sujets devaient ensuite compléter les questionnaires « état » papiers toujours présentés dans le même ordre (PANAS, ICQ-18<sup>12</sup>, PSS, STAI Y-A, CES-D, SWLS, CFS, EVN), puis les mesures électrophysiologiques étaient réalisées.

<sup>12</sup> L'ICQ-18 a uniquement été utilisé auprès des patients étant donné que ce questionnaire visait à mesurer le niveau d'acceptation de la maladie.

- **La période entre la première (T1) et la seconde (T2) session**, en autonomie constituait une **période contrôle** où les participants ne devaient réaliser aucun exercice quotidien. Les sujets devaient remplir les paquets 1 et 2 des questionnaires en ligne.
- **La deuxième session (T2)**, était identique au T1. A la fin de cette session, l'installation du logiciel emWave Pro® et des explications relatives à son utilisation étaient réalisées. Une séance d'initiation était systématiquement présentée aux sujets afin de les familiariser avec le logiciel. Le logiciel et un guide étaient ensuite remis aux participants afin qu'ils puissent pratiquer le VFC-BFB en autonomie chez eux durant les 24 jours suivants. Concernant les patients TSS, ils étaient tous systématiquement soumis à la technique de VFC-BFB. En revanche, le protocole chez les sujets sains était légèrement différent puisqu'une randomisation a été effectuée afin de diviser le groupe de sujets sains en deux groupes : un groupe expérimental (soumis à la technique de VFC-BFB) et un groupe placebo (soumis à la technique de pseudo VFC-BFB). La randomisation a été réalisée sur la base du numéro d'inclusion. Les participants identifiés avec un numéro d'inclusion impair étaient inclus dans le groupe expérimental tandis que les participants avec un numéro d'inclusion pair étaient inclus dans le groupe placebo (voir Annexe XXIV pour le guide de VFC-BFB et voir Annexe XXV pour le guide de pseudo VFC-BFB).
- **La période entre la deuxième (T2) et la troisième (T3) session**, en autonomie, constituait la **période interventionnelle**. Les patients TSS et le groupe expérimental de sujets sains devaient pratiquer quotidiennement, 3x5 minutes par jour, la technique de VFC-BFB. Le groupe placebo de sujets sains devait quant à lui pratiquer la technique de pseudo VFC-BFB et ce, dans les mêmes conditions. Tous les sujets devaient également remplir les paquets 3 et 4 des questionnaires en ligne.
- **La troisième session (T3)**, était identique aux deux sessions précédentes (T1 et T2). A la fin de cette dernière visite, il était tout d'abord demandé aux participants un retour sur l'intervention, puis un compte rendu sur l'ensemble de l'étude leur était présenté. La gratification était également délivrée aux sujets sains.

Nous mentionnons que les trois sessions étaient quasi-identiques en termes de procédure. La seule modification entre les visites était la version de la tâche à laquelle le sujet était exposé. Pour rappel, les trois versions de la tâche ont été réalisées par l'ensemble des participants dans un ordre aléatoire. En outre, les modules de mesures électrophysiologiques au repos<sup>13</sup>, en réactivité<sup>14</sup> et en récupération<sup>15</sup> étaient chacun précédés de consignes précises.

---

<sup>13</sup> Les consignes précises étaient les suivantes : « Je vais maintenant enregistrer votre activité physiologique pendant 30 minutes. Je vais vous demander de placer vos mains sur les accoudoirs, paumes de main vers le haut. Pendant l'enregistrement, je vous demanderai de bien laisser vos yeux ouverts en fixant la croix devant vous, de bouger le moins possible et de ne pas parler s'il vous plaît. Je vais vous demander maintenant d'essayer de vous détendre en laissant aller vos pensées, en laissant vagabonder votre esprit. »

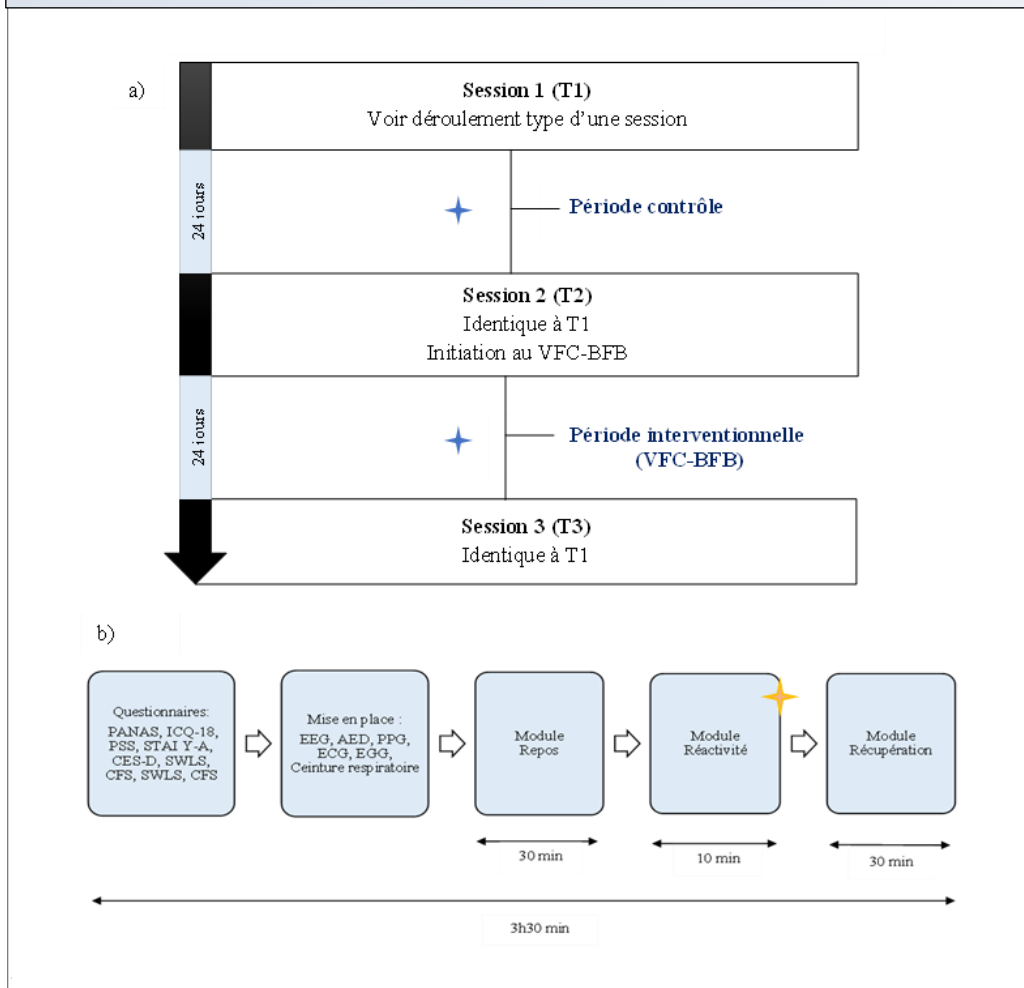
<sup>14</sup> Les consignes précises étaient les suivantes : « Cette tâche vise à évaluer votre fonctionnement exécutif et voir comment vous réagissez physiologiquement. La tâche mesure trois de vos fonctions exécutives principales : la première fonction évaluée est votre attention focalisée c'est-à-dire à quelle point vous réussissez à maintenir votre attention sur une certaine durée, la deuxième est la flexibilité mentale c'est-à-dire à quelle point vous réussissez à sortir d'une tâche pour vous réinvestir dans une autre tâche soit votre capacité à switcher entre plusieurs tâches et la dernière est votre capacité d'inhibition c'est-à-dire à quel point vous réussissez à bloquer un comportement qui est normalement automatique chez vous. L'objectif est de faire du mieux que vous pouvez en allant le plus rapidement possible et en faisant le moins d'erreurs possible. Toutes les consignes seront expliquées au fur et à mesure de la tâche, la tâche se terminera quand vous verrez apparaître à l'écran merci pour votre participation. Je vais maintenant vous demander de placer votre main gauche paume de main vers le haut sur votre accoudoir et pendant la réalisation de la tâche, je vous demanderai de bouger le moins possible et de ne pas parler s'il vous plaît. »

<sup>15</sup> Les consignes étaient les mêmes que durant le module de repos.

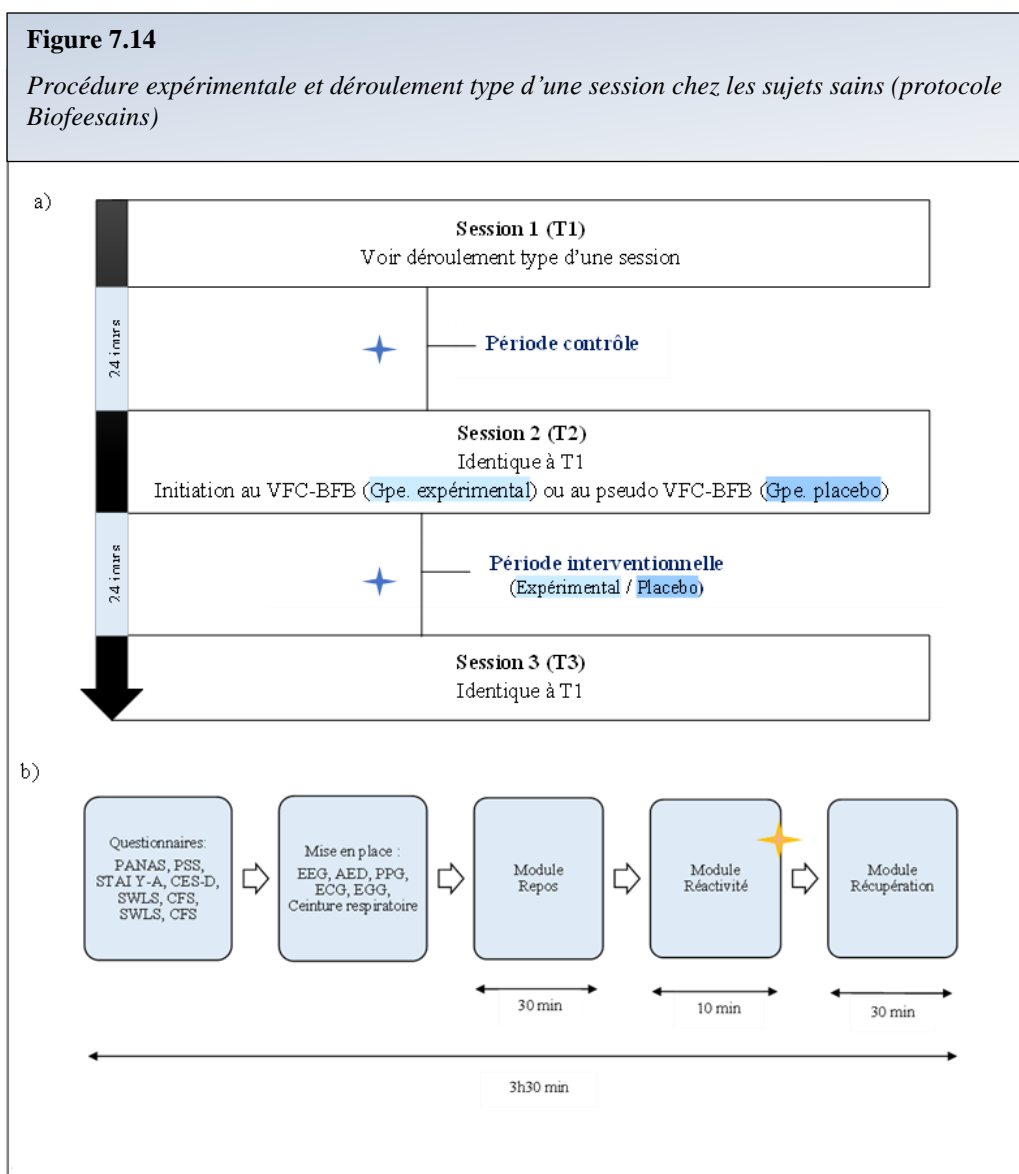


**Figure 7.13**

*Procédure expérimentale type d'une session chez les patients TSS (protocole Biofeesomato)*



Note. a) procédure expérimentale et b) déroulement type d'une session. ★ Questionnaires en ligne « traits ». ★ Questionnaire EVN.



Note. a) procédure expérimentale et b) déroulement type d'une session. ✦ Questionnaires en ligne « traits ». ✨ Questionnaire EVN.

### 2.1.5. Hypothèses

Au niveau physiologique, nous nous attendions à observer au repos une dysautonomie chez les patients TSS comparativement aux sujets sains indiquée par :

- une activité parasympathique vagale plus faible (hypotonie vagale) indexée par une vmVFC (RMSSD, lnHF) plus réduite chez les patients.
- une activité plus importante du système sympathique cholinergique (hyperactivité sympathique) indexée par une plus forte AED phasique (fréquence des RED) chez les patients.
- une activité plus importante du système sympathique adrénérgique (hyperactivité sympathique) indexée par une plus faible amplitude de la composante pulsatile PPG chez les patients.

### 2.1.6. Résultats

#### . Analyse des données

Nous avons décidé de caractériser le fonctionnement autonome tonique (au repos) en T2 du fait que cette session était, selon nous, la plus représentative de l'état fonctionnel basal des individus. En effet la première visite est généralement plus anxiogène pour les participants qui ne connaissent pas les expérimentateurs, le matériel de mesure, les lieux, et sont plus incertains quant au déroulement du rendez-vous. De plus, les mesures réalisées nécessitant la mise en place d'un nombre important d'électrodes sur le corps des participants, peuvent moduler artificiellement leur état psychophysiologique. Concernant le troisième rendez-vous, il n'était plus censé représenter l'état de base des individus puisque nous avons induit une intervention (VFC-BFB ou pseudo VFC-BFB) en amont afin de moduler le fonctionnement autonome. C'est pourquoi, afin d'évaluer le mieux possible le fonctionnement du SNA des participants, il avait été décidé (voir préenregistrements OSF *protocole Biofesains* et ClinicalTrials *protocole Biofesomato*) d'utiliser les mesures réalisées lors de la session deux (T2).

Les comparaisons entre les groupes sujets sains vs. patients TSS ont été réalisées à l'aide des tests non paramétriques de Mann-Whitney car la plupart des conditions d'application des tests paramétriques n'étaient pas respectées. Pour rappel, les tests statistiques ont été réalisés uniquement sur le groupe de patients SII en comparaison aux sujets sains, mais les données descriptives des patients CNEP sont disponibles. L'estimation de la taille de l'effet a été donnée par le coefficient  $r$  (voir Table 6.1).

Quatre patients SII et six sujets sains ont été exclus des analyses fréquentielles de la vmVFC car ils n'avaient pas une fréquence respiratoire comprise entre 9 et 24 CPM. Les données descriptives sont disponibles dans la Table 7.2.

#### . Équivalence des groupes

Des tests du Khi-deux d'indépendance ont été réalisés sur le genre, le tabagisme et le niveau d'éducation. En cas de violation des conditions d'application, nous avons appliqué la correction de continuité de Yates. L'estimation de la taille de l'effet a été donnée par le coefficient  $\phi$  ou par le  $V$  de Cramer (voir Table 6.1). Nous avons également réalisé un test non paramétrique de Mann-Whitney sur l'âge. L'estimation de la taille de l'effet a été donnée par le coefficient  $r$  (voir Table 6.1). Il a été décidé de contrôler l'équivalence entre les deux groupes concernant ces variables socio-démographiques car celles-ci peuvent avoir un effet significatif sur le fonctionnement autonome des participants (Beauchaine *et al.*, 2019; Shaffer & Ginsberg, 2017). Les résultats non significatifs obtenus mettent en évidence une équivalence satisfaisante entre les deux groupes sur ces différentes variables (voir Table 7.2).

Table 7.2

Activité autonome tonique de patients TSS comparativement à des sujets sains

		Groupe TSS				Groupe Sains		Statistique	Taille d'effet
		CNEP		SII					
		n	Méd (EI)	n	Méd (EI)	n	Méd (EI)		
Genre	Femme	5		20		37		$\chi^2 = .91$ $\phi = .11$	
	Homme	2		9		10			
Tabagisme	Oui	2		2		3		$\chi^2 = .00$ $\phi = .01$	
	Non	5		27		44			
Niveau éducation	Brevet / CAP	2		3		2		$\chi^2 = 2.07$ $V = .17$	
	Bac / Bac+3	5		12		26			
	Bac+5 / Bac+8	0		11		14			
	Retraite	0		3		5			
		n	Méd (EI)	n	Méd (EI)	n	Méd (EI)		
Age		7	19.00 (8.00)	29	40.00 (18.00)	47	32.00 (25.50)	$U = 580.50$ [-11.0, 3.0]	$r = .12$
RMSSD ms	Repos	7	49.29 (46.76)	29	30.09 (23.36)	47	31.17 (17.81)	$U = 717.00$ [-6.2, 8.2]	$r = .04$
lnHF	Repos	7	7.31 (2.28)	25	5.81 (1.44)	41	6.06 (1.01)	$U = 592.00$ [-0.2, 0.8]	$r = .13$
HFms <sup>2</sup>	Repos	7	1500.42 (2004.32)	25	334.57 (514.67)	41	426.06 (444.75)		
HR bpm	Repos	7	76.15 (7.54)	29	65.68 (11.94)	47	69.54 (11.30)		
Fréquence RED / min	Repos	7	1.10 (.35)	29	1.00 (.30)	47	1.00 (.55)	$U = 714.50$ [-0.0, 0.1]	$r = .04$
Amplitude PPG V	Repos	7	.49 (.51)	29	.58 (.53)	47	.67 (.57)	$U = 704.00$ [-0.1, 0.2]	$r = .03$

Note. Méd. (EI) = médiane (écart interquartile). Repos = époque 20 repos. Six sujets sains et quatre sujets SII ont été exclus des analyses fréquentielles de la vmVFC (lnHF, HFms<sup>2</sup>). Les tests statistiques sont réalisés sur le groupe de patients SII (n = 29) en comparaison au groupe de sujets sains (n = 47). Les statistiques sont rapportées avec l'intervalle de confiance [IC] à 95%. † p < .10, \* p < .05, \*\* p < .01, \*\*\* p < .001.

## Mesures physiologiques

### i. Système parasympathique vagal

Aucune différence du RMSSD et du lnHF n'a été observée entre les deux groupes (voir Table 7.2).

### ii. Système sympathique cholinergique

Aucune différence de la fréquence des RED n'a été observée entre les deux groupes (voir Table 7.2).

### iii. Système sympathique adrénérgerique

Aucune différence de l'amplitude de la composante pulsatile PPG n'a été observée entre les deux groupes (voir Table 7.2).

### Résumé des résultats

#### ⇒ Dysautonomie tonique (au repos)

Aucune dysautonomie tonique n'a été révélée chez les patients TSS. L'activité parasympathique vagale (RMSSD, lnHF) et les activités sympathiques cholinergique (fréquence des RED) et adrénergique (amplitude PPG) n'étaient pas significativement différentes entre les patients TSS et les sujets sains.

La présente étude laisse suggérer qu'en contrôlant strictement les conditions d'acquisition de l'activité du SNA au repos, nos patients ne présentent pas de profils autonomiques atypiques. Nous avons toutefois souligné dans notre partie théorique qu'appréhender ces pathologies comme une entité unique a été remise en question par plusieurs études. En particulier, comme détaillé dans la problématique générale de thèse, l'évaluation des endophénotypes autonomiques (au repos) et la dysautonomie phasique constituent, selon nous, des pistes prometteuses afin de mieux caractériser les profils de ces patients, allant au-delà de l'étude classique du SNA au repos.

## 2.2. Endophénotypes autonomiques dans les troubles à symptomatologie somatique : ÉTUDE 2B

Comme indiqué précédemment, toutes les informations détaillées relatives aux participants, au matériel et à la procédure expérimentale de cette étude sont disponibles dans la partie 2.1 (ÉTUDE 2A) du présent chapitre.

La piste de l'existence de deux profils autonomiques : dysautonomique et normo-autonomique dans le domaine des TSS est récente. Par conséquent, très peu de travaux empiriques ont testé cette hypothèse. Compte tenu de l'hétérogénéité des résultats rapportés quant à l'existence d'une dysautonomie au repos au sein d'un même TSS et dans différentes expressions des TSS, cette piste est plausible et mérite d'être investiguée. Ceci est d'autant plus pertinent que les résultats de l'étude 2A n'indiquaient aucune dysautonomie tonique chez les patients souffrant de TSS (SII). Dans cette perspective, comme nous l'avons souligné dans la partie théorique, l'identification d'endophénotypes « fonctionnels » et « dysfonctionnels » pourrait constituer une piste particulièrement intéressante car ces caractéristiques physiologiques individuelles pourraient être plus sensibles afin de révéler des perturbations toniques du SNA dans les TSS, et expliquer, en partie, la grande variabilité inter-individuelle retrouvée dans ces troubles. Dans cette lignée, l'étude 2B visait à évaluer l'existence d'une dysautonomie tonique dans les TSS, mais en prenant en considération les endophénotypes toniques fonctionnels.

### 2.2.1. Objectifs

La visée de cette étude était d'examiner si les endophénotypes autonomiques toniques permettaient de mieux objectiver une dysautonomie tonique (au repos) dans nos deux populations de TSS (SII et CNEP) comparativement à une population non clinique.

### 2.2.2. Hypothèses

Nous avons dans un premier temps divisé notre groupe de patients TSS en deux sous-groupes en fonction du niveau de leur vmVFC tonique (RMSSD / lnHF). Pour ce faire, nous avons utilisé une méthode de clustering (K-Means) que nous expliciterons dans la partie sur l'analyse des données (voir chapitre 7, partie 2.2.3). La clusterisation a été réalisée sur la vmVFC au repos comme réalisé dans une étude antérieure afin de catégoriser des patients souffrant du SII en fonction de leur profil autonome (Pellissier *et al.*, 2014). Les deux groupes étaient identifiés comme suit : groupe TSS avec un tonus vagal bas / groupe TSS avec un tonus vagal haut. Nous avons ensuite appliqué la même procédure dans le groupe de sujets sains pour extraire les deux groupes : groupe de sujets sains avec un tonus vagal bas / groupe de sujets sains avec un tonus vagal haut. Les hypothèses présentées ci-dessous portent sur la comparaison entre les patients TSS avec un tonus vagal bas *vs.* les sujets sains avec un tonus vagal bas, et la comparaison entre les patients TSS avec un tonus vagal haut *vs.* les sujets sains avec un tonus vagal haut.

Au niveau physiologique, nous nous attendions à ce que les groupes avec un tonus vagal haut présentent des profils normo-autonomiques tandis que dans les groupes avec un tonus vagal bas, nous supposons que les patients TSS présenteraient une dysautonomie tonique (au repos) plus forte que les sujets sains, indiquée par :

- une activité parasympathique vagale plus faible indexée par une vmVFC (RMSSD, lnHF) plus réduite dans le groupe de patients avec un tonus vagal bas.
- une activité plus importante du système sympathique cholinergique indexée par une plus forte AED phasique (fréquence des RED) dans le groupe de patients avec un tonus vagal bas.
- une activité plus importante du système sympathique adrénérgique indexée par une plus faible amplitude de la composante pulsatile PPG dans le groupe de patients avec un tonus vagal bas.

### 2.2.3. Résultats

#### . Analyse des données

Comme dans l'étude 2A, il a été décidé d'examiner le fonctionnement autonome tonique (au repos) en fonction des endophénotypes autonomiques en T2 (voir chapitre 7, partie 2.1.6). Nous avons premièrement clustérisé le groupe de patient SII en utilisant l'algorithme K-Means (Lloyd, 1982; Macqueen, 1967) sur la variable vmVFC (RMSSD et lnHF) mesurée au repos en T2. Une standardisation des valeurs (RMSSD et lnHF) a été effectuée, puis nous avons identifié un nombre de classes optimales de 2 à l'aide de plusieurs méthodes (Elbow method, Average silhouette et Gap statistic method). Deux clusters ont ainsi été identifiés sur la base de nos observations ( $K = 2$ ) : groupe de patients avec un tonus vagal bas et groupe de patients avec un tonus vagal haut. Aucun clustering n'a été réalisé sur les données concernant les patients CNEP compte tenu du trop petit nombre d'observations. Nous avons ensuite appliqué la même procédure de clustering dans le groupe de sujets sains. Deux clusters ont également été identifiés : groupe de sujets sains avec un tonus vagal bas et groupe de sujets sains avec un tonus vagal haut.

Au regard de nos hypothèses, les comparaisons entre les patients TSS avec un tonus vagal bas vs. les sujets sains avec un tonus vagal bas et entre les patients TSS avec un tonus vagal haut vs. les sujets sains avec un tonus vagal haut, ont été réalisées à l'aide des tests non paramétriques de Mann-Whitney car les conditions d'application des tests paramétriques n'étaient pas respectées. Pour rappel, les tests statistiques ont été réalisés uniquement sur le groupe de patients SII en comparaison aux sujets sains. L'estimation de la taille de l'effet a été donnée par le coefficient  $r$  (voir Table 6.1).

Quatre patients SII et six sujets sains ont été exclus de l'ensemble des analyses car ils n'avaient pas une fréquence respiratoire comprise entre 9 et 24 CPM ce qui aurait pu entraîner une perte de sensibilité du paramètre fréquentiel de vmVFC (HFln) utilisé dans la clusterisation. Les données descriptives sont disponibles dans la Table 7.3.



Table 7.3

Effectifs, médianes et écarts interquartiles des indicateurs physiologiques toniques obtenus pour chaque groupe en fonction du tonus vagal bas vs. haut en T2

		T2							
		Groupes tonus vagal bas				Groupes tonus vagal haut			
		Groupe TSS SII		Groupe sujets sains		Groupe TSS SII		Groupe sujets sains	
		n	Méd (EI)	n	Méd (EI)	n	Méd (EI)	n	Méd (EI)
RMSSD ms	Repos	13	23.88 (10.47)	30	28.30 (9.66)	12	46.41 (6.50)	11	56.51 (18.04)
HFms <sup>2</sup>	Repos		160.66 (147.44)		334.64 (239.76)		710.51 (266.85)		1343.89 (849.560)
lnHF	Repos		5.08 (.89)		5.81 (.69)		6.57 (.39)		7.20 (.66)
HR bpm	Repos		66.51 (7.18)		71.42 (9.91)		60.33 (10.73)		64.54 (6.36)
Fréquence RED / min	Repos		1.00 (.30)		1.00 (.38)		1.00 (.30)		1.30 (.60)
Amplitude PPG V	Repos		.63 (.53)		.68 (.66)		.59 (.40)		.73 (.38)

Note. Méd. (EI) = médiane (écart interquartile). Repos = époque 20 repos. Six sujets sains et quatre sujets SII ont été exclus de l'ensemble des analyses car ils n'avaient pas une fréquence respiratoire comprise entre 9 et 24 CPM ce qui aurait pu entraîner une perte de sensibilité du paramètre fréquentiel de vmVFC (HFln) utilisé dans la clusterisation.

## Mesures physiologiques

### i. Système parasympathique vagal

#### Patients TSS avec un tonus vagal bas vs. sujets sains avec un tonus vagal bas

Le RMSSD mesuré dans le groupe de patients TSS n'était pas significativement différent du RMSSD mesuré dans le groupe de sujets sains,  $U = 260.00$ ,  $p = .088$ , IC 95% [-0.07, 10.27],  $r = .26$ . En revanche, un lnHF significativement plus bas a été retrouvé dans le groupe de patients TSS en comparaison au groupe de sujets sains,  $U = 309.00$ ,  $p = .002$ , IC 95% [-0.41, .12],  $r = .46$  (voir Figure 7.15).

#### Patients TSS avec un tonus vagal haut vs. sujets sains avec un tonus vagal haut

Un RMSSD et un lnHF significativement plus bas ont été retrouvés dans le groupe de patients TSS en comparaison au groupe de sujets sains, respectivement,  $U = 102.00$ ,  $p = .027$ , IC 95% [0.91, 24.42],  $r = .46$ , et,  $U = 22.00$ ,  $p = .006$ , IC 95% [-1.03, -0.18],  $r = .56$  (voir Figure 7.15).

### ii. Système sympathique cholinergique

#### Patients TSS avec un tonus vagal bas vs. sujets sains avec un tonus vagal bas

La fréquence des RED mesurée dans le groupe de patients TSS n'était pas significativement différente de celle mesurée dans le groupe de sujets sains,  $U = 187.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-0.01, .00],  $r = .04$ .

#### Patients TSS avec un tonus vagal haut vs. sujets sains avec un tonus vagal haut

La fréquence des RED mesurée dans le groupe de patients TSS n'était pas significativement différente de celle mesurée dans le groupe de sujets sains,  $U = 83.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-8.36, 4.00],  $r = .23$ .

## iii. Système sympathique adrénérique

*Patients TSS avec un tonus vagal bas vs. sujets sains avec un tonus vagal bas*

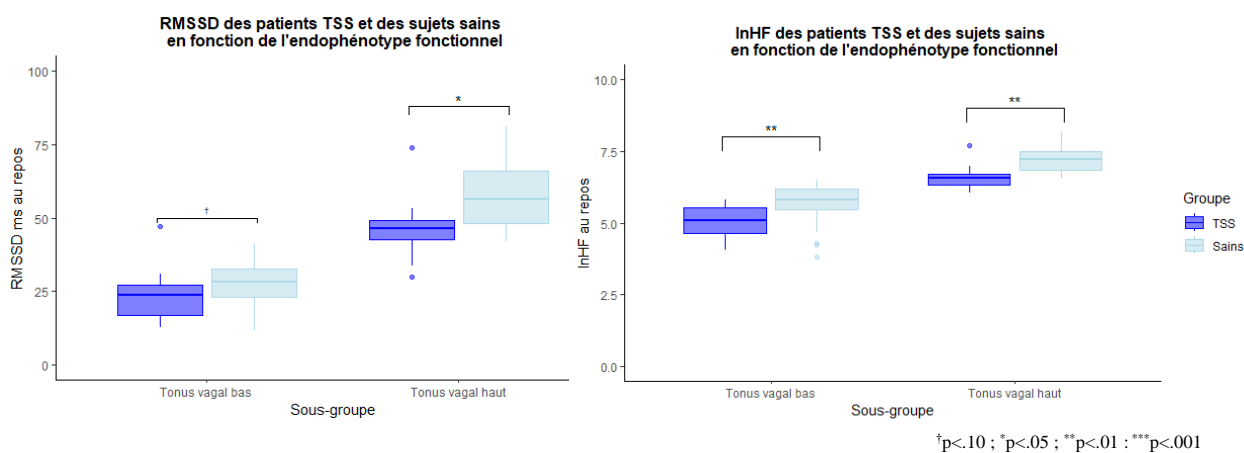
L'amplitude de la composante pulsatile PPG mesurée dans le groupe de patients TSS n'était pas significativement différente de celle mesurée dans le groupe de sujets sains,  $U = 202.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-0.20, .27],  $r = .03$ .

*Patients TSS avec un tonus vagal haut vs. sujets sains avec un tonus vagal haut*

L'amplitude de la composante pulsatile PPG mesurée dans le groupe de patients TSS n'était pas significativement différente de celle mesurée dans le groupe de sujets sains,  $U = 77.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-0.18, .31],  $r = .14$ .

**Figure 7.15**

*Tonus vagal de patients TSS (SII) comparativement à des sujets sains en fonction des endophénotypes fonctionnels*



Note. Repos = époque 20 repos.

Résumé des résultats

## ⇒ Dysautonomie tonique (au repos) en fonction des endophénotypes fonctionnels

Le tonus vagal bas des patients TSS (lnHF) était significativement plus bas que celui des sujets sains et le tonus vagal haut de ces patients était également significativement plus bas que celui des sujets sains. Les effets sont plus importants pour l'indice lnHF comparativement au RMSSD. Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été retrouvée pour les activités sympathiques cholinergique et adrénérique.

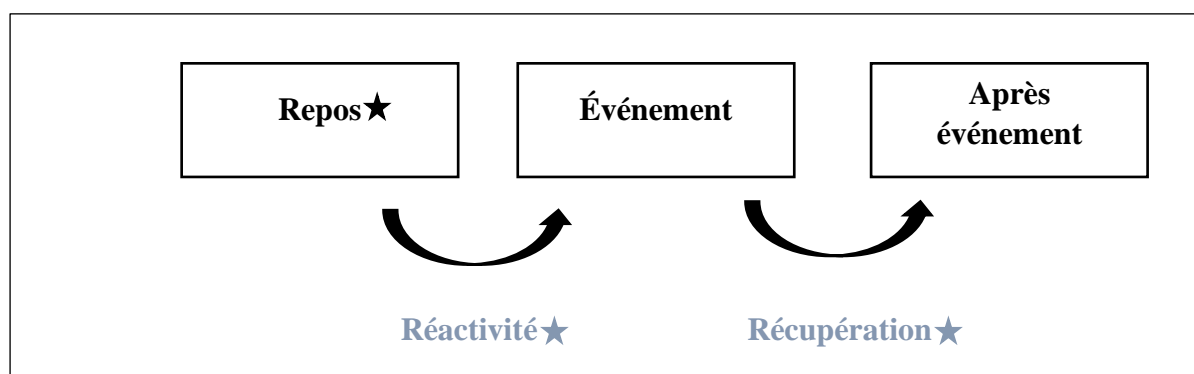
2.3. Dysautonomie phasique dans les troubles à symptomatologie somatique : ÉTUDE 2C

Comme indiqué précédemment, toutes les informations détaillées relatives aux participants, au matériel et à la procédure expérimentale de cette étude sont disponibles dans la partie 2.1 (ÉTUDE 2A) du présent chapitre.

Comme nous l'avons présenté dans le deuxième et le troisième chapitre de la partie théorique, une littérature récente estime pertinent d'étudier la réponse dynamique du SNA (flexibilité) dans les TSS. En effet, cette piste permettrait de mettre en perspective les preuves empiriques hétérogènes quant à l'existence d'une dysautonomie tonique dans ces troubles et s'inscrit dans des théories récentes soutenant la nécessité d'une exploration combinée phasique et tonique du SNA (Laborde *et al.*, 2018). Néanmoins, seulement quelques études ont examiné les phénomènes de réactivité et de récupération face à un événement aversif dans les TSS. De plus, au regard des données empiriques et théoriques rapportées dans le présent manuscrit corroborant l'implication du SNA dans l'adaptation au stress (voir chapitre 2, partie 2.3), la caractérisation phasique du SNA dans des troubles liés au stress tels que les TSS apparaît pertinente. Dans la même lignée que la piste des endophénotypes, des indicateurs de la flexibilité pourraient être également plus sensibles afin d'objectiver des perturbations neurovégétatives comme nous l'avons suggéré dans les deuxième (voir chapitre 2, partie 3.3) et troisième chapitres (voir chapitre 3, parties 1.2 et 2.2). C'est pourquoi, un axe central de ce travail de thèse a été l'exploration de la flexibilité du SNA (voir Figure 7.16) dans les TSS. Dans ce cadre, l'étude 2C visait à investiguer la piste des dérégulations autonomiques phasiques (*i.e.*, au cours d'une tâche) dans les TSS.

**Figure 7.16**

*Contrôle vagal cardiaque tonique et phasique (Laborde et al., 2018)*



*Note.* ★ Mesures toniques ★ Mesures phasiques. Indices de mesures toniques et phasiques de l'activité du rythme cardiaque d'après la théorie du réservoir vagal (Laborde *et al.*, 2018).

## 2.3.1. Objectifs

Cette étude visait à objectiver une dysautonomie phasique (flexibilité SNA) dans les deux populations de TSS (SII et CNEP) comparativement à une population non clinique.

### 2.3.2. Hypothèses

Afin de mesurer la flexibilité du SNA, nous avons tout d'abord généré de nouvelles variables correspondant aux variations de l'activité du SNA durant le module de réactivité comparativement au module de repos, et durant le module de récupération comparativement au module de réactivité. Les variables étaient calculées à partir de chacune des variables physiologiques d'intérêt<sup>16</sup> comme suit : score de réactivité = [(module réactivité – module repos) / module repos] et score de récupération = [(module récupération – module réactivité) / module réactivité].

Au niveau physiologique, nous nous attendions à observer une dysautonomie phasique chez les patients souffrant de TSS comparativement aux sujets sains indiquée par :

- un retrait vagal intensifié ou atténué pendant le module de réactivité (tâche de charge mentale) indexé par une augmentation ou une diminution plus importante du score de réactivité de la vmVFC (RMSSD, lnHF) chez les patients.
- une activation sympathique cholinergique plus forte pendant le module de réactivité indexée par une augmentation plus importante du score de réactivité de l'AED phasique (fréquence des RED) chez les patients.
- une activation sympathique adrénergique plus forte pendant le module de réactivité indexée par une diminution plus importante du score de réactivité de l'amplitude de la composante pulsatile PPG chez les patients.
- un rebond vagal moins fort et moins rapide pendant le module de récupération (après la tâche) indexé par une augmentation plus lente et moins importante du score de récupération de la vmVFC (RMSSD, lnHF) chez les patients.
- une diminution de l'activité sympathique cholinergique moins forte et moins rapide pendant le module de récupération indexée par une diminution plus lente et moins importante du score de récupération de l'AED phasique (fréquence des RED) chez les patients.
- une diminution de l'activité sympathique adrénergique moins forte et moins rapide pendant le module de récupération indexée par une augmentation plus lente et moins importante du score de récupération de l'amplitude de la composante pulsatile PPG chez les patients.

### 2.3.3. Résultats

#### . Analyse des données

Conformément à l'études 2A et 2B, la caractérisation du fonctionnement autonome phasique a été réalisée en T2 (voir chapitre 7, partie 2.1.6). Les comparaisons entre les groupes sujets sains vs. patients TSS ont été réalisées à l'aide des tests non paramétriques de Mann-Whitney car la plupart des conditions d'application des tests paramétriques n'étaient pas respectées. Pour rappel, les tests statistiques ont été réalisés uniquement sur le

---

<sup>16</sup> Concernant l'indicateur fréquence des RED, il a été réalisé une translation de +1 sur l'ensemble des données obtenues afin de pouvoir calculer les scores de réactivité et les scores de récupération 10, 20, et 30, de manière valide.

groupe de patients SII en comparaison aux sujets sains, mais les données descriptives des patients CNEP sont disponibles. L'estimation de la taille de l'effet a été donnée par le coefficient  $r$  (voir Table 6.1).

Quatre patients SII et six sujets sains ont été exclus des analyses fréquentielles de la vmVFC car ils n'avaient pas une fréquence respiratoire comprise entre 9 et 24 CPM. L'équivalence des groupes a été vérifiée dans l'étude 2A (voir chapitre 7, partie 2.1.6). Les données descriptives sont disponibles dans la Table 7.4.

Table 7.4

Activité autonome phasique de patients TSS comparativement aux sujets sains

			Groupe TSS				Groupe Sains		Statistique	Taille d'effet
			CNEP		SII		Sains			
			n		n		n			
			n	Méd (EI)	n	Méd (EI)	n	Méd (EI)		
RMSSD ms	Score de réactivité		7	-0.07 (.40)	29	-0.15 (.16)	47	-0.05 (.22)	$U = 957.00^{**}$ [0.0, 0.2]	$r = .34$
	Score de récupération	10		.14 (.30)		.14 (.20)		.18 (.33)	$U = 736.00$ [-0.1, 0.1]	$r = .07$
		20		.35 (.32)		.13 (.33)		.12 (.32)	$U = 606.00$ [-0.1, 0.1]	$r = .09$
		30		.28 (.26)		.14 (.28)		.12 (.33)	$U = 639.00$ [-0.1, 0.1]	$r = .05$
lnHF	Score de réactivité		7	-0.04 (.24)	25	-0.06 (.10)	41	-0.02 (.09)	$U = 648.00^{\dagger}$ [-0.0, 0.1]	$r = .22$
	Score de récupération	10		.07 (.23)		.04 (.08)		.06 (.09)	$U = 564.00$ [-0.0, 0.1]	$r = .08$
		20		.16 (.24)		.06 (.11)		.04 (.11)	$U = 298.00$ [-0.1, 0.0]	$r = .04$
		30		.16 (.27)		.06 (.09)		.04 (.11)	$U = 490.00$ [-0.0, 0.0]	$r = .04$
HFms <sup>2</sup>	Score de réactivité		7	-0.27 (.88)	25	-0.30 (.36)	41	-0.12 (.49)		
	Score de récupération	10		.48 (1.86)		.28 (.43)		.39 (.76)		
		20		1.32 (3.12)		.39 (.71)		.28 (.92)		
		30		1.23 (2.87)		.42 (.62)		.36 (.87)		
HR bpm	Score de réactivité		7	.06 (.05)	29	.06 (.09)	47	.02 (.08)		
	Score de récupération	10		-0.06 (.06)		-0.06 (.07)		-0.07 (.07)		
		20		-0.07 (.06)		-0.06 (.07)		-0.06 (.07)		
		30		-0.05 (.08)		-0.05 (.06)		-0.05 (.07)		
Fréquence RED / min	Score de réactivité		7	4.51 (4.25)	29	1.53 (2.35)	47	1.32 (2.17)	$U = 650.00$ [-0.7, 0.5]	$r = .04$
	Score de récupération	10		-0.59 (.44)		-0.55 (.36)		-0.54 (.39)	$U = 704.00$ [-0.1, 0.1]	$r = .03$
		20		-0.56 (.34)		-0.57 (.36)		-0.59 (.37)	$U = 676.00$ [-0.1, 0.1]	$r = .01$

		30		-0.62 (.32)		-0.53 (.30)		-0.47 (.39)	$U = 632.00$ [-0.2, 0.1]	$r = .06$
Amplitude PPG V	Score de réactivité		7	.03 (.69)	29	-.41 (.32)	47	-.58 (.34)	$U = 470.00^*$ [-0.3, -0.0]	$r = .26$
	Score de récupération	10		-.35 (.77)		.20 (.72)		.02 (.56)	$U = 603.00$ [-0.4, 0.1]	$r = .10$
		20		-.34 (1.06)		.04 (.48)		-.01 (.53)	$U = 635.00$ [-0.2, 0.2]	$r = .06$
		30		-.48 (.81)		.01 (.50)		-.00 (.93)	$U = 727.00$ [-0.2, 0.3]	$r = .06$

Note. Méd. (EI) = médiane (écart interquartile). Score de réactivité = [(époque tâche – époque 20 repos) / époque 20 repos] ; score de récupération 10 = [(époque 10 récupération – époque tâche) / époque tâche] ; score de récupération 20 = [(époque 20 récupération – époque tâche) / époque tâche] ; score de récupération 30 = [(époque 30 récupération – époque tâche) / époque tâche]. Six sujets sains et quatre sujets SII ont été exclus des analyses fréquentielles de la vmVFC (lnHF, HFms<sup>2</sup>). Les tests statistiques sont réalisés sur le groupe de patients SII (n = 29) en comparaison au groupe de sujets sains (n = 47). **Comme indiqué dans le chapitre 6, le rythme cardiaque (HR bpm) et le HFms<sup>2</sup> ont été rapportés pour respecter les guidelines quant aux mesures de la vmVFC.** Les statistiques sont rapportées avec l'intervalle de confiance [IC] à 95%. † p < .10, \* p < .05, \*\* p < .01, \*\*\* p < .001.

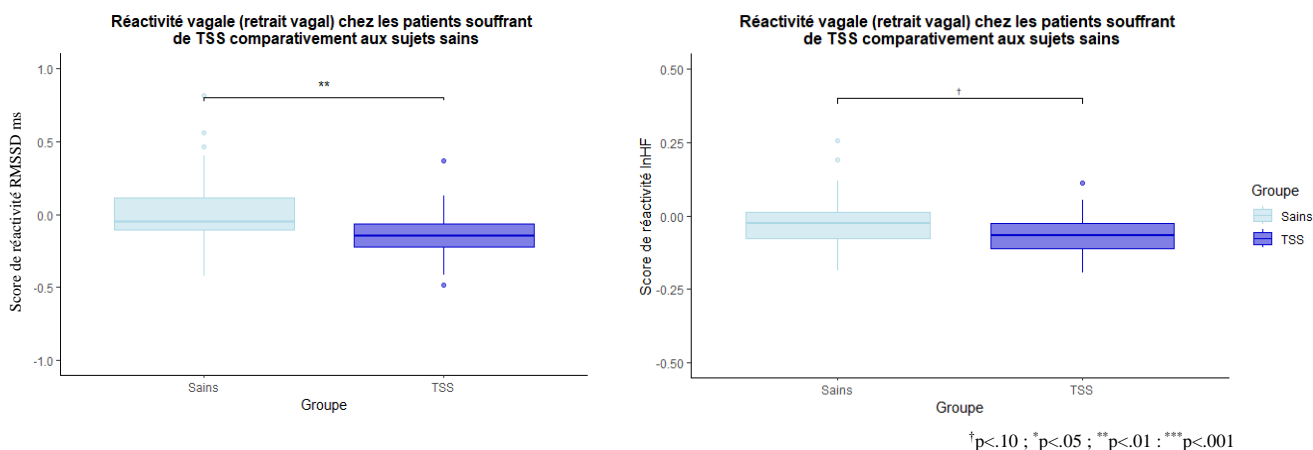
Mesures physiologiques

i. Système parasympathique vagal

Le RMSSD de réactivité était significativement plus faible chez les patients TSS comparativement aux sujets sains. Aucune différence n'a été mise en évidence pour le lnHF de réactivité (voir Figure 7.17). De plus, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes concernant la récupération (voir Table 7.4).

Figure 7.17

Retrait vagal des patients souffrant de TSS (SII) comparativement aux sujets sains



Note. Score de réactivité = [(époque tâche – époque 20 repos) / époque 20 repos]. **Plus le score de réactivité est bas, plus le retrait vagal est fort pendant la tâche.**

ii. Système sympathique cholinergique

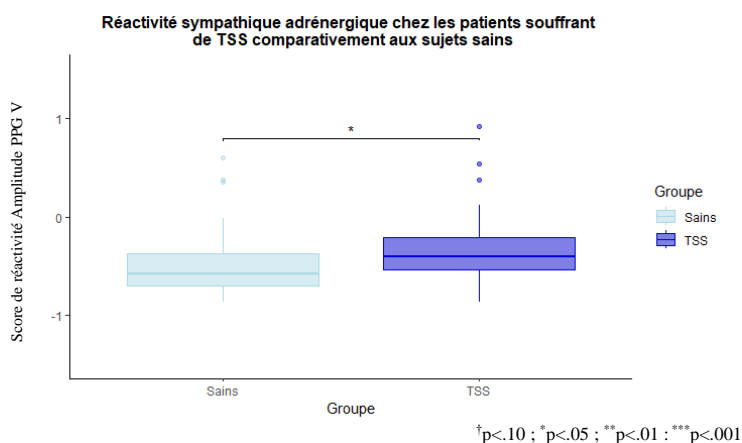
Aucune différence en réactivité et en récupération n'a été observée entre les deux groupes concernant la fréquence des RED (voir Table 7.4).

## iii. Système sympathique adrénérurgique

Une différence significative de l'amplitude PPG de réactivité (voir Figure 7.18) a été observée, ce qui n'était pas le cas en récupération (voir Table 7.4).

Figure 7.18

Réactivité sympathique adrénérurgique des patients souffrant de TSS (SII) comparativement aux sujets sains



Note. Score de réactivité = [(époque tâche – époque 20 repos) / époque 20 repos]. Plus le score de réactivité de l'amplitude PPG est élevé, plus l'activation sympathique adrénérurgique est faible pendant la tâche.

### Résumé des résultats

#### ⇒ Dysautonomie phasique (flexibilité)

Une dysautonomie phasique a été révélée chez les patients TSS. Une diminution plus importante de l'activité parasympathique vagale (RMSSD) a été observée chez les patients TSS pendant notre tâche de charge mentale comparativement aux sujets sains. De plus, une moindre réactivité sympathique adrénérurgique (amplitude PPG) a été observée chez les patients pendant la tâche comparativement aux sujets sains.

Aucune différence sur l'ensemble des indicateurs parasympathiques et sympathiques n'a été mise en évidence pendant le module de récupération.



## 2.4. Discussion

La première étude visait à évaluer l'existence d'une dysautonomie au repos (tonique) dans les TSS, SII et CNEP, comparativement à une population témoin non clinique (sujets sains). Les deux études suivantes découlant de cette dernière visaient i/ à évaluer l'existence d'une dysautonomie tonique dans les TSS, tout en prenant en considération les endophénotypes autonomiques (au repos), et ii/ à examiner l'existence d'une dysautonomie phasique (*i.e.*, au cours d'une tâche) dans ces mêmes troubles, ceci par rapport aux sujets sains.

### 2.4.1. Dysautonomie tonique

Les résultats de l'étude 2A ne révèlent aucune différence quant au profil autonome au repos entre les patients TSS souffrant du SII et les sujets sains. En effet, contrairement à nos hypothèses, aucune hypotonie vagale n'a été mise en évidence dans les TSS puisque le RMSSD et le lnHF n'étaient pas significativement réduits chez les patients. De plus, les activités sympathiques cholinergique (fréquence des RED) et adrénérergique (amplitude de la composante pulsatile PPG) n'étaient pas plus élevées chez les patients TSS comparativement aux sujets sains. Les résultats de l'étude 2A concernant le fonctionnement vagal dans les TSS ne vont pas dans le sens de nos hypothèses et des résultats empiriques antérieurs rapportant généralement une hypotonie vagale chez les patients souffrant de TSS (pour méta-analyses, Vreijling *et al.*, 2021; Ying-Chih *et al.*, 2020) et en particulier chez ceux souffrant du SII et de CNEP (Bakvis *et al.*, 2009; Q. Liu *et al.*, 2013; Ponnusamy *et al.*, 2011; Sadowski *et al.*, 2021). Les données descriptives rapportées dans notre étude semblent même plutôt suggérer un tonus vagal plus élevé chez les patients CNEP comparativement aux patients SII et aux sujets sains (voir Table 7.2). Nous poursuivons actuellement la récolte des données pour cette population. L'absence d'hyperactivité sympathique dans notre étude dénote également de la littérature existante indiquant une hyperactivité sympathique chez des patients TSS (Martínez-Martínez *et al.*, 2014). Cette hyperactivité a été rapportée dans des études portant spécifiquement sur le SII (Mazur *et al.*, 2012; Orr *et al.*, 2000; Pellissier *et al.*, 2010a; Tanaka *et al.*, 2008; Walter *et al.*, 2007).

Toutefois, les preuves actuelles concernant la dysautonomie tonique dans les TSS demeurent non consensuelles. Plusieurs études ont ainsi constaté une absence de dysautonomie chez les patients (Elsenbruch, 2001; Fournier *et al.*, 2018; Tousignant-Laflamme *et al.*, 2006). En particulier, une étude récente sur une large cohorte a montré que les patients atteints de TSS ( $n = 168$ ), comparés à des témoins sains ( $n = 106$ ), ne présentaient pas de différence significative dans la vmVFC (HF) (W.-L. Huang *et al.*, 2017). La méta-analyse de Ying-Chih et collaborateurs (2020) rapporte par ailleurs que lorsque la forme des TSS était prise en considération (*i.e.*, fibromyalgie, fatigue chronique et SII analysés séparément), les effets n'étaient plus en faveur d'une réduction du tonus vagal chez les patients SII (pour méta-analyse, Ying-Chih *et al.*, 2020). Des constats divergents sont également rapportés concernant les anomalies sympathiques fonctionnelles. Tandis que des études soulignent une hyperactivité sympathique (Pellissier *et al.*, 2010a; Pollatos *et al.*, 2011), d'autres suggèrent plutôt une hypoactivité (Herrero *et al.*, 2020; Reyes del Paso & de la Coba, 2020). D'autres encore, conformément à notre étude, ne retrouvent aucune altération sympathique (Elsenbruch *et al.*, 2001; D. Lee *et al.*, 2018). De plus, même si la revue de Martínez-Martínez (2014) indique une hyperactivité sympatho-cholinergique dans plusieurs TSS, la majorité des études incluses dans leur revue ont utilisé la VFC en tant qu'indicateur sympathique. Or, compte tenu du manque de consensus sur la mesure du système sympathique indexé par la VFC (Goldstein *et al.*, 2011; pour revue, Reyes del

Paso *et al.*, 2013; Vaschillo *et al.*, 2002, 2006), ces conclusions ne peuvent être considérées comme objectives quant à l'hyperactivité sympathique dans les TSS.

Finalement, la grande hétérogénéité méthodologique des travaux examinant le SNA dans les TSS doit aussi être soulignée. Les méta-analyses introduites au début de la discussion concluent certes à des résultats significatifs, mais soulignent également que l'interprétation de ces résultats est critiquable en raison de la faible qualité méthodologique de la plupart des études (Sadowski *et al.*, 2021; Vreijling *et al.*, 2021; Ying-Chih *et al.*, 2020). Ces dernières ne respectent pas systématiquement le guide de bonnes pratiques pour les mesures électrophysiologiques neurovégétatives, n'analysent pas conjointement plusieurs indicateurs temporels et fréquentiels, et interprètent fréquemment ces indicateurs de manière erronée (*e.g.*, LF considéré comme un index de l'activité sympathique). De plus, certaines de ces études n'appartiennent pas les groupes de patients et de sujets sains en âge et en genre, et ne contrôlent pas la fréquence respiratoire, le tabagisme, les comorbidités et les traitements pharmaceutiques alors même que ces facteurs influencent significativement les paramètres de VFC (Beauchaine *et al.*, 2019; Natarajan *et al.*, 2020; pour revues, Pham *et al.*, 2021; Shaffer & Ginsberg, 2017). Dans ce cadre, il est possible que certains travaux aient constaté une dysautonomie tonique dans les TSS qui n'était pas liée à la pathologie, mais davantage à des différences socio-démographiques entre les patients et les témoins sains. Nous signalons, en outre, que la sensibilité des indicateurs de la vmVFC dépend fortement des conditions expérimentales et de la rigueur méthodologique (*e.g.*, contrôle de la respiration), ce qui peut influencer la détection de la dysautonomie (Salvioli *et al.*, 2015; Ying-Chih *et al.*, 2020). En effet, il existe une multitude de méthodes d'analyse et d'interprétation de ces indicateurs, ceci d'autant plus qu'il n'existe aucun consensus sur ceux qui devraient être considérés comme les plus informatifs et dont l'utilisation devrait être privilégiée dans les investigations cliniques. Par exemple, Salvioli et collaborateurs (2015) ont constaté une réduction du HFms<sup>2</sup> au repos chez des patients SII, mais pas du HFnu. Des auteurs ont conclu à une baisse du tonus vagal chez des patients souffrant de douleurs chroniques via l'indicateur HF, mais celle-ci n'était pas retrouvée avec le RMSSD (pour méta-analyse, Tracy *et al.*, 2016). De la même manière, Lee et collaborateurs (2018) indiquaient une hypotonie vagale chez des patients TSS par rapport à des témoins sains via l'indicateur HF, mais pas via le RMSSD. D'autres auteurs suggèrent également que les indices de variabilité totale tels que le SDNN sont plus performants pour détecter des différences entre les patients TSS et les sujets sains (pour méta-analyse, Ying-Chih *et al.*, 2020).

Afin de réduire ces divers biais méthodologiques, nous avons inscrit toutes nos études dans les dernières recommandations proposées dans la méta-analyse de Sadowski et collaborateurs (2021). De plus, afin de se rapprocher le plus possible du véritable état basal physiologique du participant, nous avons enregistré les activités physiologiques durant 30 minutes, et sélectionné la période la plus représentative de l'état de repos des individus (voir chapitre 7, partie 2.1.3). Cette démarche a permis de recueillir l'activité au repos la moins perturbée possible par des effets liés au contexte expérimental (*e.g.*, anxiété). Enfin, le profil du SNA a été recherché lors de la seconde session afin de limiter les biais (*e.g.*, anxiété anticipatoire et incertitude) susceptibles de moduler artificiellement l'état psychophysiologique des participants. Ce choix a été effectué au regard des résultats de notre première étude (voir chapitre 7, partie 1.6) et des suggestions de Vreijling et collaborateurs (2021) dans leur méta-analyse. En effet, la première visite en laboratoire est habituellement vécue comme un événement anxiogène et ce, d'autant plus chez les patients TSS qui ont tendance à percevoir les événements comme plus anxiogènes et menaçants qu'en population générale (Wilson *et al.*, 2014; Woud *et al.*, 2016). Or, la majorité des travaux ont examiné la dysautonomie au repos dans le contexte d'une unique visite en laboratoire ce qui a pu biaiser les variables

autonomiques mesurées. Celles-ci ne refléteraient pas l'état basal réel des participants mais plutôt l'état autonome en réactivité à une situation aversive (*i.e.*, première visite). Le contexte, plus anxiogène pour les patients que pour les sujets sains (Wilson *et al.*, 2014; Woud *et al.*, 2016), peut réduire fortement la vmVFC (retrait vagal) et augmenter l'activité sympathique adrénino-cholinergique, ceci permettant de détecter des différences significatives entre les patients et les sujets sains. Un contexte moins anxiogène n'autoriserait probablement pas la détection de telles différences. Ces derniers éléments supportent d'ailleurs la piste de la dysautonomie phasique pour révéler des anomalies fonctionnelles autonomiques, non visibles dans des conditions de repos.

Une autre suggestion afin d'expliquer nos résultats se réfère à la durée et à la gravité de la maladie des patients. En effet, même si nous avons indiqué quelques éléments précisant le caractère évolutif du trouble (*e.g.*, durée de la maladie), il aurait été intéressant d'examiner si ceux-ci pouvaient influencer le fonctionnement autonome. Dans cette perspective, quelques études suggèrent que l'amélioration de la symptomatologie somatique s'accompagne d'une augmentation de la vmVFC (Jang *et al.*, 2017; Jarrett *et al.*, 2015). En supposant que des symptômes plus sévères s'accompagnent d'une vmVFC plus faible, une dysautonomie tonique pourrait être objectivable chez les patients souffrant des TSS les plus chroniques et présentant la symptomatologie la plus grave. Le fait de ne pas prendre en compte la variabilité inter-individuelle quant à la durée et la gravité de la maladie a pu limiter la mise en évidence d'une potentielle dysautonomie au repos chez une partie de nos patients. Dans cette perspective, certains auteurs expriment la nécessité de mener des études longitudinales pour déterminer si les mesures de la VFC sont sensibles aux changements de gravité du trouble et des manifestations symptomatologiques (pour méta-analyse, Sadowski *et al.*, 2021).

En outre, nos résultats pourraient être expliqués par le fait que nous n'avons pas identifié le facteur de risque infectieux dans les antécédents médicaux des patients SII inclus dans notre étude. En effet, tel que nous l'avons rapporté dans le troisième chapitre (voir chapitre 3, partie 1.1), des différences en termes de fonctionnement neurobiologiques ont été mises en évidence entre le SII sans antécédent d'infection et le SII post-infectieux (Barbara *et al.*, 2019; Ghoshal, 2022; Porter *et al.*, 2008; Saha *et al.*, 2022). Il est possible que les altérations autonomiques soient plus ou moins fortes dépendamment du type de SII. En effet, des études ont montré une inflammation de bas grade dans le SII post-infectieux (Barbara *et al.*, 2002). Or, le nerf vague possédant des propriétés anti-inflammatoires (Agostoni *et al.*, 1957; pour revues, Bonaz, 2010, 2015, 2016; pour chapitre, Câmara & Griessenauer, 2015; pour revue, Hermanowicz, 2007), nous pourrions envisager que ce dernier est davantage dérégulé dans cette forme de SII. La dysautonomie, plus sévère, serait donc plus facilement détectable. Dans la même lignée, des études appuient que les profils sympatho-vagaux peuvent varier considérablement entre les sous-types de SII (*i.e.*, avec constipation, avec diarrhée, mixte) (A. Aggarwal *et al.*, 1994; Elsenbruch, 2001).

En résumé, l'étude 2A laisse suggérer qu'en contrôlant strictement les conditions d'acquisition de l'activité du SNA au repos, nos patients ne présentent pas de profils autonomiques atypiques. Nous avons toutefois souligné dans notre partie théorique qu'appréhender ces pathologies comme une entité unique a été remise en question par plusieurs études. En particulier, comme détaillé dans la problématique générale de thèse, l'évaluation des endophénotypes autonomiques (au repos) et la dysautonomie phasique constituent, selon nous, des pistes prometteuses afin de mieux caractériser les profils de ces patients, allant au-delà de l'étude classique du SNA au repos.

#### 2.4.2. Endophénotypes autonomiques

L'étude 2B visait à évaluer de nouveau l'existence d'une dysautonomie tonique (au repos), mais en prenant en considération les endophénotypes autonomiques (au repos). Les résultats obtenus confirment partiellement nos hypothèses. En effet, dans le cluster « tonus vagal bas », les patients avaient un tonus vagal plus faible que les sujets sains et il en est de même dans le cluster « tonus vagal haut ». Cela souligne l'intérêt de la clusterisation dans le sens où nous n'avons pas identifié d'hypotonie vagale dans les TSS lorsque celle-ci était mesurée dans le groupe entier. Cependant, nos hypothèses concernant les anomalies fonctionnelles sympathiques cholinergiques et adrénérergiques n'ont pas été confirmées. Les activités du système sympathique cholinergique (fréquence des RED) et du système sympathique adrénérergique (amplitude de la composante pulsatile PPG) n'étaient pas plus importantes dans le groupe de patients quel que soit leur tonus vagal.

Les résultats de cette étude suggèrent que la caractérisation du fonctionnement autonome par la prise en considération de certaines caractéristiques physiologiques individuelles est un marqueur sensible afin de révéler des perturbations toniques du SNA dans les TSS. En effet, la prise en considération des endophénotypes autonomiques vagues (*i.e.*, tonus vagal) basée sur l'étude de Pellissier et collaborateurs (2014) a permis de détecter des différences entre les patients TSS et les sujets sains concernant l'activité parasymphatique vagale alors que celles-ci n'étaient pas visibles dans l'étude 2A. De fait, le tonus vagal bas (lnHF) des patients était plus bas que celui des sujets sains.

Ce constat n'était néanmoins observé que de manière tendancielle pour l'indicateur RMSSD. Une première explication est que le HF est plus sensible que le RMSSD comme cela a d'ailleurs été constaté dans plusieurs travaux (Lee *et al.*, 2018; pour méta-analyse, Tracy *et al.*, 2016 ; voir aussi [chapitre 7, partie 2.4.1](#)). Au regard des quelques normes proposées dans la littérature afin d'interpréter le niveau du RMSSD à court terme (*e.g.*, entre 28.80 ms et 101.00 ms pour Heiss *et al.*, 2021), le RMSSD moyen des patients SII présentant un tonus vagal bas semble donc refléter une hypotonie plus importante que chez les sujets sains. Nous proposons que les RMSSD moyens des patients et des sujets sains présentant un tonus vagal haut<sup>17</sup>, bien que différents entre les groupes, correspondent tous deux à un fonctionnement normo-autonome. Concernant le lnHF, Heiss et collaborateurs (2021) ne proposent aucune norme sur le HF, c'est pourquoi, nous avons discuté du RMSSD même si nos résultats étaient tendanciels. De plus, d'autres auteurs suggèrent un HFms<sup>2</sup> de 657 ms<sup>2</sup> comme niveau normal de la vmVFC à court terme (Nunan *et al.*, 2010), mais n'indiquent pas d'intervalle précis en dehors duquel la vmVFC serait définie comme atypique ce qui rend également difficile l'interprétation de nos résultats. En outre, les RMSSD moyens des deux groupes avec un tonus vagal haut étaient, comme indiqué précédemment, dans la norme typique suggérant donc un profil normo-autonome chez une partie des patients SII. Même si la moyenne de la vmVFC (RMSSD) du groupe de TSS avec un tonus vagal haut restait donc dans la norme normo-typique, celle-ci était significativement plus basse que celle des sujets sains en faveur d'un fonctionnement autonome différent entre nos populations clinique et non clinique. Ces éléments pourraient refléter une vulnérabilité physiologique mais des investigations supplémentaires sont nécessaires pour interpréter ces résultats.

Il est à noter que ces constats quant à l'activité vagale restent difficilement interprétables au regard de la littérature. En effet, la piste de l'existence de deux profils autonomiques fonctionnels : dysautonome et normo-autonome dans le domaine des TSS est récente, par conséquent, très peu de données empiriques sont

---

<sup>17</sup>  $M_{RMSSD}$  patients TSS avec un tonus vagal haut = 46.44 ms.  $M_{RMSSD}$  sujets sains avec un tonus vagal haut = 58.88 ms.

disponibles. Des auteurs ont observé, conformément à nos résultats, une vmVFC (RMSSD) plus réduite chez des patients SII présentant un profil de VFC « non sain », tel que défini dans leurs travaux, comparativement aux patients SII avec un profil de VFC « sain » et aux sujets sains (Polster *et al.*, 2018). Nous mentionnons que ces auteurs n'avaient pas différencié le groupe de sujets sains en fonction de leur profil de VFC. De plus, contrairement à notre étude et de manière plus étonnante, les auteurs observaient un pattern inverse pour les mesures de la vmVFC indexée par le HFnu. Le HFnu était significativement supérieur dans le groupe de SII avec un profil de VFC « non sain » par rapport aux deux autres groupes (Polster *et al.*, 2018). Ce dernier résultat semble surprenant compte tenu que les indicateurs HF et RMSSD sont censés représenter tous deux le tonus vagal (pour revues, Pham *et al.*, 2021; Shaffer & Ginsberg, 2017) et que les auteurs avaient respecté les guidelines concernant les mesures neurovégétatives. Dans notre étude, les données concernant le lnHF allaient dans le même sens que celles du RMSSD. En outre, quelques études ont mis en évidence une hypotonie vagale indexée par une faible vmVFC de repos dans différents TSS, mais qui n'était pas présente chez l'ensemble des patients (Pellissier *et al.*, 2010a, 2014; Ponnusamy *et al.*, 2011). Ce constat est en faveur de l'existence de plusieurs profils de vmVFC dans ces troubles. Enfin, même si nos résultats sont difficilement comparables à des contributions empiriques antérieures, ceux-ci s'intègrent dans des axes de recherche récents. En effet, le manque de consensus quant à l'existence systématique d'une dysautonomie tonique chez toutes les personnes souffrant de TSS a mené certains auteurs vers la piste d'un phénotypage des patients en fonction de la caractérisation fonctionnelle du SNA (Pellissier *et al.*, 2014; Pick *et al.*, 2018; Polster *et al.*, 2018). Plusieurs revues défendent l'intérêt de cette piste pour affiner la détection d'anomalies physiologiques autonomiques dans ces pathologies (Mazurak *et al.*, 2012; Paredes-Echeverri *et al.*, 2022; Tak & Rosmalen, 2010). Cet axe souligne l'importance d'un sous-typage minutieux des patients au regard de la grande variabilité inter-individuelle retrouvée dans ces populations. Ainsi, nos résultats sont prometteurs mais devront être confirmés par des études empiriques ultérieures.

Concernant les activités sympathiques, nos résultats ne semblent pas aller dans le sens des travaux précédents, mais nous notons à nouveau la rareté des données disponibles dans la littérature. Pellissier et collaborateurs (2014) ont, comme dans cette étude, catégorisé des patients SII en fonction de leur niveau de vmVFC (HFnu) au repos. Ces auteurs ont montré que les patients avec un tonus vagal bas avaient, au repos, des concentrations plasmatiques d'adrénaline significativement plus élevées que ceux avec un tonus vagal haut. Ces résultats suggèrent une activité sympathique adrénérique plus élevée chez les patients présentant un tonus vagal bas, ceci en faveur de l'existence de deux profils autonomiques qui pourraient renvoyer à des fonctionnements différents des systèmes neurobiologiques du stress. Nos conclusions opposées de celles de Pellissier et collaborateurs (2014) pourraient être expliquées par le fait que nous n'avons pas utilisé les mêmes indicateurs pour mesurer le système sympathique adrénérique. Les mesures de ces auteurs, plus invasives, étaient probablement plus adaptées. De plus, même si des preuves suggèrent une association possible entre l'hyperexcitation autonome (*i.e.*, forte activité sympathique associée à une faible activité parasympathique) et le TSS (Pellissier *et al.*, 2010a; Pollatos *et al.*, 2011), d'autres suggèrent, en accord avec notre étude, uniquement une hypotonie vagale sans anomalie fonctionnelle sympathique (D. Lee *et al.*, 2018). Dans ce cadre, le fait que nous indiquions des effets sur le système parasympathique, mais pas sur le système sympathique vient plutôt défendre ce type de profils.

En conclusion, certains des résultats présentés ci-dessus et dans la partie théorique du manuscrit semblent illustrer la présence d'une pathophysiologie pouvant être à la fois différentielle au sein d'un même TSS et

commune à plusieurs types de TSS. Nous soulignons que nous ne pouvons, pour le moment, pas évaluer ce dernier axe « transdiagnostique » car les effectifs de patients CNEP ne nous ont pas permis de réaliser des analyses ni descriptives, ni statistiques. Les données supplémentaires collectées auprès des patients souffrant de CNEP nous permettront de vérifier si le même constat est retrouvé dans cette forme de TSS. Des études supplémentaires sont donc encore nécessaires afin d'évaluer la plausibilité de ces endophénotypes autonomiques, ceci dans une perspective de sous-classification des TSS afin de compléter les systèmes de classification standards reposant majoritairement sur les symptômes. La piste des endophénotypes pourrait expliquer certains résultats divergents quant à l'existence d'une dysautonomie tonique dans les TSS ainsi qu'une partie de la grande variabilité inter-individuelle retrouvée dans ces populations.

### 2.4.3. Dysautonomie phasique

La dernière étude, 2C, avait pour objectif d'investiguer la piste des dérégulations autonomiques phasiques (*i.e.*, au cours d'une tâche) dans les TSS. Cette piste, dans la même lignée que celle des endophénotypes, a été jugée pertinente afin de démontrer des anomalies fonctionnelles du SNA dans ces troubles. Les résultats de cette étude mettent en évidence un profil de réponses autonomiques complexes chez nos patients.

Comme attendu, une dysautonomie phasique a été révélée chez les patients souffrant de TSS. Une diminution plus importante du RMSSD (*i.e.*, retrait vagal) a été observée chez ces patients pendant une tâche de charge mentale comparativement aux sujets sains. Contrairement à nos hypothèses, les activations sympathiques cholinergique (fréquence des RED) et adrénergique (amplitude de la composante pulsatile PPG) des patients TSS n'étaient pas plus élevées en réactivité à une tâche de charge mentale. L'activité sympatho-adrénergique était même significativement plus faible chez les patients SII en comparaison aux sujets sains pendant la tâche. Enfin, en désaccord avec nos attentes, le rebond vagal (RMSSD, lnHF) des patients n'était pas moins fort et moins rapide que celui des sujets sains. De plus, la récupération sympathique cholinergique et adrénergique n'était pas différente entre les populations clinique et non clinique.

Certains des résultats de l'étude 2C soutiennent l'existence de dérégulations autonomiques dans les TSS qui se révèlent dans les situations durant lesquelles le SNA est mobilisé. Une diminution plus importante du RMSSD a été observée chez les patients SII pendant une tâche de charge mentale comparativement aux sujets sains. Ces résultats n'étaient, en revanche observés que descriptivement pour le lnHF (voir Table 7.4), questionnant la sensibilité de cet indicateur. De ce fait, tel que nous l'avons notifié dans la première étude (voir chapitre 7, partie 1.7.2) et dans l'étude 2B (voir chapitre 7, partie 2.4.2), les indicateurs de vmVFC semblent plus ou moins sensibles en fonction des conditions expérimentales. Au regard des résultats des différentes études présentées jusqu'à présent, le lnHF était plus sensible dans des conditions de repos (*e.g.*, étude 2B) tandis que le RMSSD l'était davantage dans des conditions de réactivité à une situation aversive (*e.g.*, étude 1 et étude 2C). Ce point est cohérent avec des recommandations d'utilisation du RMSSD pour mesurer la vmVFC en réactivité puisque celui-ci est moins sensible aux artefacts de mouvements et de respiration que le HF (Bourdillon *et al.*, 2022; Thomas *et al.*, 2019). De plus, les données descriptives du groupe de patients souffrant de CNEP semblent indiquer un retrait vagal intensifié comme nous l'avons observé chez les patients SII (voir Table 7.4).

Dans l'ensemble, même si les études examinant la flexibilité du SNA dans les TSS sont rares, nos résultats sont conformes à certaines d'entre elles. En effet, une réactivité « atypique » a été mise en évidence dans les TSS. Par exemple, une vmVFC (HFms<sup>2</sup>) significativement plus basse a été retrouvée chez des femmes souffrant de TSS



comparativement à des témoins sains pendant la réalisation d'une tâche de Stroop émotionnel, ceci en faveur d'un retrait vagal plus intense dans les TSS (W.-L. Huang *et al.*, 2021). Un retrait vagal plus prononcé (SDNN) a aussi été rapporté dans l'étude de Lee et collègues (2018). De manière intéressante, ces auteurs ont observé des différences de réactivité vagale entre les patients TSS et les témoins sains uniquement pendant une tâche de stress mental (Stroop), mais pas pendant une tâche de stress physique (*cold stress*). Néanmoins, ce dernier constat est contraire à une autre étude portant sur la tâche de *cold stress* corroborant une réactivité vagale supérieure chez des patients SII en comparaison à des sujets sains (Punyabati *et al.*, 2000). Une méta-analyse confirme ces derniers points (RMSSD, HFms<sup>2</sup>, HFnu, lnHF) dans trois types de TSS (*i.e.*, fibromyalgie, fatigue chronique, SII), ceci à la fois dans des tâches de stress physique et dans des tâches de stress mental, mais souligne un effet plus fort dans ces dernières (Ying-Chih *et al.*, 2020).

Concernant les CNEP, à notre connaissance, aucune étude n'a évalué la flexibilité vagale pendant une tâche de stress mental dans cette pathologie. C'est pourquoi, des études supplémentaires sont indispensables et ce, d'autant plus que notre étude se poursuit afin d'examiner si un retrait vagal plus fort serait également retrouvé dans cette forme de TSS. Il est donc, pour le moment, difficile de juger de la flexibilité du SNA dans l'épilepsie psychogène. Nous notons toutefois qu'une étude pilote montre que pendant une tâche de rappel d'un évènement positif, un retrait vagal était observé dans le groupe de patients CNEP, mais aussi dans celui des sujets sains avec un score de symptomatologie de TSPT élevé, ceci comparativement à un groupe de sujets sains avec un faible score de symptomatologie TSPT (Roberts *et al.*, 2020). Ces résultats, même si difficilement comparables à ceux de notre étude en raison du type de tâche utilisée, sont néanmoins en faveur d'une réactivité autonome « atypique » chez les patients CNEP.

Dans ce cadre, nous pourrions envisager une plus grande sensibilité de la réactivité vagale chez des sujets présentant des troubles liés au stress (*e.g.*, TSS) ou une symptomatologie de troubles liés au stress (*e.g.*, score de symptomatologie de TSPT élevé). Ces suppositions sont étayées par l'étude de Robert et collaborateurs (2020) et par celle de Fournier et collaborateurs (2018) qui ont identifié un retrait vagal uniquement chez des patients TSS alors que celui-ci n'était pas présent chez des témoins sains. Dans cette perspective, au regard de la théorie de l'insécurité généralisée (Brosschot *et al.*, 2017, 2018) (voir chapitre 2, partie 2.3.4), les patients TSS généralement anxieux (pour revue, Campo, 2012; De Waal *et al.*, 2004; Kroenke, 2003; Lieb *et al.*, 2007) seraient en incapacité de percevoir les signaux de sécurité. Puisque le manque de sécurité perçue est une condition suffisante pour une réponse de stress chronique même en l'absence de facteurs de stress réels, nous suggérons que les patients TSS, plus anxieux<sup>18</sup> ont tendance à plus facilement réagir et à réagir trop intensément. En l'absence de stressor, cela se traduirait par une hypotonie vagale tandis que dans des situations aversives où un stressor est présent, cela se traduirait par un retrait vagal trop intense comme nous l'avons objectivé dans la présente étude. Les patients TSS déclencheraient possiblement la même réaction que celle s'exerçant dans des situations extrêmes visant à fournir à l'organisme l'énergie nécessaire pour faire face à la situation (M. J. Lewis *et al.*, 2007). En effet, le CPF ne parvient plus à inhiber toniquement l'amygdale (Brosschot *et al.*, 2018; Thayer & Lane, 2000) ce qui pourrait, d'une part, augmenter la sensibilité du nerf vague qui va avoir tendance à se retirer alors que cela n'est pas nécessaire et, d'autre part, augmenter l'intensité du retrait de ce nerf qui va avoir tendance à se retirer trop fortement dans des situations aversives.

---

<sup>18</sup> Les résultats de la prochaine étude (voir chapitre 7, partie 3.3) montrent que les patients SII sont significativement plus anxieux que les sujets sains.



En outre, nous signalons que d'autres auteurs suggèrent, non pas une réactivité vagale intensifiée dans les TSS, mais plutôt une réactivité vagale atténuée (Pollatos *et al.*, 2011; van Orshoven *et al.*, 2006). Dans ce contexte, nous l'avons déjà évoqué à plusieurs reprises dans le manuscrit, il n'existe actuellement pas de normes afin de déterminer ce qu'est un « bon » retrait vagal en termes d'intensité, rendant complexe l'interprétation des profils de réactivité rapportés dans notre étude et plus généralement dans la littérature. De plus, la signification clinique des profils de réactivité est largement débattue. Nous signalons cependant qu'un retrait vagal trop fort ou trop faible a été considéré dans la littérature comme inadapté. Un retrait vagal excessif a été corrélé à plus d'affects négatifs dans une tâche de défi social (Donzella *et al.*, 2000), à une plus forte douleur ressentie (Pollatos *et al.*, 2011), mais aussi à des symptômes gastro-intestinaux postprandiaux plus sévères dans l'étude d'Elsenbruch (2001). Une étude récente a également montré que des participants moins flexibles sur le plan psychologique présentaient un retrait vagal supérieur en réponse à un stresser mental (tâche arithmétique) comparativement à des sujets plus flexibles psychologiquement (Lim *et al.*, 2022). Il semble ainsi qu'un retrait vagal modéré soit adaptatif, tandis qu'une réactivité extrême (*i.e.*, trop haute ou trop basse) soit inadaptée. Au regard de ces différents constats, les résultats de notre étude refléteraient plutôt un comportement inadapté chez les patients SII en termes de réaction physiologique. Étant donné que la suppression vagale face à des défis mentaux variés reflète les efforts d'autorégulation (Laborde *et al.*, 2018; Porges, 2009; Porges *et al.*, 1996), nos résultats suggèrent que la réactivité autonome chez les personnes atteintes de TSS peut être associée à une mauvaise adaptation de la fonction parasympathique à la charge mentale. Selon la théorie du réservoir vagal, nos résultats corroborent un défaut de l'efficacité des mécanismes d'autorégulation de l'organisme (Laborde *et al.*, 2018). En effet, les aspects phasiques renvoyant au fonctionnement dynamique du SNA jouent un rôle crucial dans l'adaptabilité de l'organisme pour s'engager ou faire face de manière optimale aux défis environnementaux (voir chapitre 2, partie 1.2.3). Le nerf vague est un acteur central de l'adaptation au stress (voir chapitre 2, partie 2.3).

Outre nos hypothèses sur la réactivité vagale, nous avons également supposé que les patients TSS diffèrent des sujets sains concernant la réactivité sympathique. Contrairement à nos attentes, aucune différence entre la réactivité sympatho-cholinergique de patients comparativement à des témoins sains n'a été rapporté dans notre étude. De tels résultats n'étaient pas attendus mais rejoignent des conclusions empiriques précédentes (Phillips *et al.*, 2014; Punyabati *et al.*, 2000; Tousignant-Laflamme *et al.*, 2006). Par exemple, la fréquence des RED n'était pas plus grande chez des patients SII comparativement à des sujets sains pendant des tâches de stress émotionnel ou de distension rectale (Spetalen *et al.*, 2008). Toutefois, les données de la littérature sont loin d'être claires (pour revue, Petzke & Clauw, 2000) puisque des études indiquent une hypoactivation sympatho-cholinergique pendant des tâches de réactivité émotionnelle (Herrero *et al.*, 2020) ou pendant une distension rectale (Walter *et al.*, 2007), tandis que d'autres suggèrent une hyperactivation (Spaziani *et al.*, 2008). En outre, dans notre étude, l'activité sympatho-adrénergique des patients SII était plus faible que celle des sujets sains pendant la réalisation de la tâche de charge mentale. Ces résultats ne vont pas dans le sens de nos hypothèses et d'une étude antérieure indiquant une hyperactivité sympatho-adrénergique pendant une tâche de stress physique (*cold stress*) (Tanaka *et al.*, 2008). Néanmoins, une étude portant sur des patients fibromyalgiques rapporte des résultats semblables à ceux de nos travaux, ceci en faveur d'une hypoactivité sympatho-adrénergique pendant une tâche de stress physique (*cold stress*) (Reyes Del Paso *et al.*, 2011). Toutefois, compte tenu de la rareté des données disponibles, il serait intéressant de répliquer ces résultats et ce, en utilisant des tâches de stress mental pour pouvoir confirmer un tel pattern de réactivité sympatho-adrénergique.

Pour terminer, contrairement à nos hypothèses, les patients et les sujets sains ne semblent pas se différencier en termes de récupération autonome après la tâche. Le rebond vagal (RMSSD, lnHF) des patients n'était pas moins fort et moins rapide que celui des sujets sains. De plus, la récupération sympathique cholinergique et adrénergique n'était pas différente entre les populations clinique et non clinique. Ces résultats ne vont pas dans le sens de travaux antérieurs menés chez des patients fibromyalgiques après une tâche de stress physique (*cold stress*) (Reyes Del Paso *et al.*, 2011) et chez des patients SII après une tâche de Stroop (Sakuragi, 2015). Nous notons toutefois que ces deux études utilisaient d'autres indicateurs (intervalle RR et HFms<sup>2</sup>) que ceux utilisés dans la présente étude. De plus, contrairement à l'étude sur les patients fibromyalgiques, l'étude sur les patients SII n'a pas observé d'effet sur la récupération en testant la même tâche de stress physique (*cold stress*). Une autre étude plus récente mesurant la dynamique du SNA pendant une tâche émotionnelle a retrouvé les mêmes résultats que notre équipe confirmant un défaut de réactivité pendant une tâche de réactivité émotionnelle, mais pas pendant la récupération après la tâche, ceci avec les mêmes indicateurs (RMSSD et lnHF). Cette étude ne rapportait, comme notre équipe, pas de différence entre des patients TSS et des sujets sains en termes de récupération sympathique adrénergique (D. Lee *et al.*, 2018).

La conclusion principale de l'étude 2C est que les patients atteints de SII présentent une réactivité atypique à un stress mental caractérisée par un retrait vagal excessif associé à une hypoactivation sympatho-adrénergique. Ce pattern de réactivité autonome refléterait un défaut de l'efficacité des mécanismes d'autorégulation de l'organisme (Laborde *et al.*, 2018). Au regard des données empiriques et théoriques rapportées dans le présent manuscrit corroborant l'implication du SNA dans l'adaptation au stress, nous montrons que la caractérisation phasique du SNA dans des troubles liés au stress tels que les TSS est appropriée. De plus, dans la même lignée que la piste des endophénotypes, des indicateurs de la flexibilité du SNA apparaissent plus sensibles que des indicateurs toniques pour objectiver des perturbations du SNA. Ces résultats sont d'autant plus intéressants que ceux-ci s'intègrent pleinement dans des théories récentes qui recommandent d'analyser systématiquement la vmVFC tonique et phasique (Laborde *et al.*, 2018). Toutefois, compte tenu de l'hétérogénéité et du nombre limité de données disponibles dans la littérature, ces résultats demandent à être répliqués afin de confirmer le pattern de réactivité identifié chez les patients souffrant du SII (*i.e.*, hypoactivation sympatho-adrénergique et retrait vagal excessif). De plus, les données supplémentaires récoltées auprès des patients souffrant de CNEP nous permettront d'examiner si ce même pattern est retrouvé dans cette forme de TSS. Ainsi, la poursuite de l'investigation de la réactivité autonomes dans les TSS est nécessaire afin d'évaluer, d'une part, la validité de l'existence d'une dysautonomie phasique dans ces pathologies et, d'autre part, la signification clinique d'un tel défaut de réactivité sympatho-vagale. Dans cette lignée, une revue récente conclut qu'un défaut de la flexibilité autonome est plausible mais que les preuves empiriques sont insuffisantes pour confirmer cette hypothèse (pour revue, Schaper & Stengel, 2022).

#### 2.4.4. Limites

Une première limite est liée à la difficulté à interpréter nos résultats. Selon nous, au regard de la grande hétérogénéité des conclusions et des méthodologies utilisées au travers des différentes études, il est à ce jour prématuré d'affirmer une dysautonomie dans les TSS. Ce point sera approfondi dans la discussion générale. D'autres études de réplification avec des cohortes plus importantes et divers outils de mesure permettraient

d'améliorer l'interprétation de nos résultats actuels. Toutefois, afin de contribuer à l'homogénéisation et à l'augmentation de la qualité méthodologique des études portant sur les mesures sympatho-vagales dans les TSS, les trois études de ce projet respectaient les recommandations les plus récentes (pour méta-analyse, Sadowski *et al.*, 2021), ceci afin de fournir des données pouvant être comparées à d'autres données empiriques futures. Nous mentionnons néanmoins que l'IMC n'a pas été mesuré dans la présente étude ce qui pourrait constituer une limite compte tenu que celui-ci impacte fortement la VFC (pour méta-analyse, Ying-Chih *et al.*, 2020). De plus, nous n'avons pas pu examiner la piste de l'existence de perturbations du SNA dans plusieurs formes de TSS, mais, pour ce faire, nous poursuivons actuellement les inclusions de patients souffrant de CNEP.

Une autre limite est relative à l'absence de données sur l'état symptomatologique dans lequel les patients se trouvaient lors des passations expérimentales. En effet, au regard de certains travaux (Polster *et al.*, 2018), cet état peut influencer les variables physiologiques mesurées. Une aggravation des symptômes même transitoire pourrait être associée à des perturbations plus prononcées du SNA. Nous soulignons toutefois, qu'à l'heure actuelle, aucun consensus n'existe sur la dynamique temporelle du fonctionnement autonome des patients atteints du SII. Il est donc difficile de savoir si ce fonctionnement est stable ou fluctue conjointement aux symptômes gastro-intestinaux. Enfin, une limite substantielle se réfère aux résultats concernant le retrait vagal obtenus dans l'étude 2C comparativement à ceux obtenus dans la première étude (voir chapitre 7, partie 1.6.3). De ce fait, dans le protocole visant à valider les effets de répétition de la tâche de charge mentale (étude 1), nous avons observé une augmentation de la vmVFC pendant la réalisation de la tâche alors que nous avons rapporté une diminution de celle-ci dans l'étude visant à objectiver une dysautonomie phasique dans les TSS (étude 2C). Un pattern de réactivité vagale inverse a ainsi été mis en évidence. Une interprétation possible de telles différences, notamment entre nos deux populations non cliniques (*i.e.*, sujets sains étudiants dans l'étude 1 *vs.* sujets sains tout venant dans l'étude 2C) pourrait être en lien avec le fait que les étudiants en psychologie sont généralement plus experts dans la passation de tâches expérimentales. Ils participent régulièrement à des protocoles de recherche et sont entraînés à réaliser des tâches de performances cognitives. De plus, cette régularité pourrait diminuer leur sensibilité au contexte anxiogène d'une visite en laboratoire. De cette manière, les étudiants pouvaient soit expérimenter plus aisément le *flow* lors de la tâche de charge mentale, soit se désengager plus facilement de cette dernière puisqu'ils étaient possiblement peu motivés intrinsèquement à réaliser ce protocole de recherche. Au contraire, les patients TSS et les sujets sains de nos autres protocoles étaient majoritairement naïfs des protocoles expérimentaux et/ou disposaient d'une motivation intrinsèque plus élevée, cela étant donné leur volonté de participer à des protocoles de recherche relativement lourds. Une autre explication pourrait être l'âge des participants. En effet, les populations clinique ( $M = 36.45$  ans) et non clinique tout venant ( $M = 36.13$  ans) étaient plus âgées que la population d'étudiants ( $M = 19.68$  ans). Le contexte dans lequel était réalisée l'expérience a pu également jouer un rôle dans l'objectivation de telles différences. De fait, l'étude 2C relevait de protocoles nécessitant un nombre beaucoup plus important d'électrodes (*e.g.*, EEG, EGG) et des temps des visites nettement plus longs, ceci pouvant influencer significativement les mesures des variables électrophysiologiques. Ces derniers éléments questionnent dès lors sur la possibilité de généralisation des résultats vraisemblablement très dépendants du contexte dans lequel a été réalisée l'expérience. Finalement, une dernière explication est liée au groupe de sujets sains de l'étude 2C qui référerait peut-être davantage à une population subclinique qu'à une population non clinique. En effet, la thématique de l'étude (recherche en psychologie visant à évaluer une technique de gestion du stress : le VFC-BFB) a pu contribuer à un biais d'échantillonnage dans le sens où les volontaires s'inscrivant à l'étude étaient dans une

démarche « thérapeutique ». Les sujets sains inclus dans l'étude étaient peut-être plus anxieux et ne présentaient très probablement pas les mêmes motivations que les étudiants, ceci pouvant expliquer, au moins en partie, les résultats contradictoires retrouvés dans nos deux études.

#### 2.4.5. Conclusion

En conclusion générale, nos résultats corroborent l'existence d'une dysautonomie phasique (retrait vagal excessif et réponse sympatho-adrénergique réduite) dans le SII associée à une dysautonomie tonique (hypotonie vagale), ceci seulement chez une partie des patients. La caractérisation du fonctionnement autonome par la prise en considération de certaines caractéristiques physiologiques individuelles, le tonus vagal, a été un marqueur sensible afin de révéler des perturbations toniques du SNA dans le SII. Dans la même lignée que la piste des endophénotypes, des indicateurs de la flexibilité du SNA apparaissaient plus sensibles que des indicateurs toniques pour objectiver des perturbations du SNA. Nos résultats sont ainsi prometteurs, mais devront être répliqués. Une investigation approfondie des deux pistes proposées dans ce travail de thèse (*i.e.*, endophénotypes autonomiques et dysautonomie phasique) est nécessaire et apparaît tout à fait pertinente au regard des résultats rapportés, ce d'autant plus que les contributions empiriques sont largement lacunaires dans la littérature.

### 3. Vulnérabilité psychologique et expériences de stress dans les troubles à symptomatologie somatique : ÉTUDE 3

Comme indiqué précédemment, toutes les informations détaillées relatives aux participants, au matériel et à la procédure expérimentale de cette étude sont disponibles dans la partie 2.1 (ÉTUDE 2A) du présent chapitre.

Tel qu'explicité à plusieurs reprises au cours de la partie théorique, le TSS est considéré comme un trouble lié au stress dans un large pan de la littérature, caractérisé d'une part par des perturbations diffuses de l'axe cerveau-viscères dont le SNA est le médiateur principal et d'autre part par une détresse psychologique significative. Dans ce cadre, les expériences de stress précoces et les expositions prolongées et/ou excessives à un stressor ont été reconnues comme centrales dans l'étiopathogénie et, en lien avec des dérèglements des systèmes neurobiologiques du stress. Au regard de ces constats, une évaluation de la prévalence de celles-ci et leurs liens avec le fonctionnement autonome nous a semblé pertinente. De plus, compte tenu des fortes comorbidités psychiatriques et des déficits de régulation cognitivo-émotionnelle retrouvés dans les TSS (voir chapitre 1, partie 1.4), l'identification de certaines caractéristiques psychologiques d'intérêt puis leur mise en lien avec le SNA nous était apparue intéressante. En effet, la théorie polyvagale (Porges, 1995) et le modèle d'intégration neuroviscérale (Thayer & Lane, 2000) corroborent un lien étroit entre le tonus vagal et la régulation cognitivo-émotionnelle. Dans cette continuité, la troisième étude visait dans un premier temps à objectiver une vulnérabilité psychologique dans les TSS associé à une prévalence plus importante d'expériences de stress. Puis, dans un second temps, à évaluer les liens existants entre ces déficits et expériences de stress, et le fonctionnement du SNA en particulier sa branche vagale.

#### 3.1. Objectifs

Cette étude visait tout d'abord à révéler une vulnérabilité psychologique et une prévalence d'expérience de stress plus importantes dans les deux populations de TSS (SII et CNEP) comparativement à une population non clinique, puis au regard de ce premier objectif, à évaluer leurs liens avec le tonus vagal (au repos)<sup>19</sup> de patients souffrant de TSS.

#### 3.2. Hypothèses

Au niveau psychologique, nous nous attendions tout d'abord à observer une vulnérabilité psychologique plus importante associée à une plus grande prévalence des expériences de stress chez les patients TSS comparativement aux sujets sains indiquée par :

- un niveau d'anxiété trait plus élevé (STAI Y-B)
- un niveau de neuroticisme plus élevé (BFI-N)

---

<sup>19</sup> Les analyses corrélationnelles entre les variables relatives aux facteurs psychologiques et aux expériences de stress, et le SNA ont été réalisées sur les indicateurs du SNA tonique (au repos) conformément au pré-enregistrement déposé sur ClinicalTrials. Des analyses corrélationnelles exploratoires ont été néanmoins effectuées (voir chapitre 7, partie 3.3.4) afin d'évaluer le lien entre ces mêmes variables psychologiques et les indicateurs du SNA phasique (flexibilité), ceci au regard des résultats de l'étude 2C en faveur d'une dysautonomie se révélant plutôt dans des mesures de réactivité et de récupération.

- un niveau d'alexithymie plus élevé (BVAQ-B)
- un niveau de sensibilité intéroceptive plus élevé (MAIA-2)
- un niveau de disponibilité et de satisfaction plus faibles (SSQ6)
- des scores relatifs au style évitement et distraction plus élevés et des scores relatifs au style réévaluation cognitive, résolution de problème et recherche de soutien social plus faibles (BriefCope)
- une prévalence supérieure de traumatismes précoces (CTQ), d'événements de vie majeurs (LES) et de tracas quotidiens (DHS)

Concernant le second objectif, nous nous attendions à observer des corrélations significatives entre les caractéristiques psychologiques et le tonus vagal (au repos). Il avait été décidé lors du pré-enregistrement d'utiliser l'indicateur de vmVFC au repos (RMSSD et lnHF) au regard de la littérature. En effet, les données théoriques et empiriques corroborant un lien entre le SNA et les capacités de régulation cognitivo-émotionnelle et/ou les comorbidités psychiatriques ont rapporté un lien entre la vmVFC mesurée au repos et les variables psychologiques. D'après ces données, un tonus vagal élevé au repos reflète de meilleures capacités de régulation cognitivo-émotionnelle. En outre, ce second objectif était tributaire du premier objectif dans le sens où l'évaluation du lien entre le tonus vagal et les mesures psychologiques n'était pas effectuée sur l'intégralité des variables psychologiques mais uniquement sur celles permettant de distinguer significativement notre population clinique (patients TSS) de notre population non clinique (sujets sains). C'est pourquoi, la première analyse visait à révéler les caractéristiques psychologiques significativement déficitaires chez les patients TSS afin de pouvoir examiner dans un second temps, les corrélations entre ces caractéristiques spécifiques et le tonus vagal. De la même manière, la première analyse visait à révéler une prévalence significativement plus importante d'expériences de stress chez les patients TSS afin de pouvoir examiner dans un second temps, les corrélations entre ces expériences de stress spécifiques et le tonus vagal.

### 3.3. Résultats

#### 3.3.1. Analyse des données

Les comparaisons entre les groupes sujets sains vs. patients TSS ont été réalisées à l'aide des tests de Student pour deux échantillons indépendants ou des tests non paramétriques de Mann-Whitney en cas de violation des conditions d'application. Pour rappel, les tests statistiques ont été réalisés uniquement sur le groupe de patients SII en comparaison aux sujets sains, mais les données descriptives des patients CNEP sont disponibles. L'estimation de la taille de l'effet a été donnée par le  $d$  de Cohen (tests de Student) ou par le coefficient  $r$  (tests de Mann-Whitney) (voir Table 6.1). Pour les questionnaires comprenant des sous-scores, les valeurs de  $p$  significatives ont été corrigées avec la méthode de Bonferroni. Les analyses corrélationnelles ont été effectuées sur les variables anxiété trait (STAI-Y-B), neuroticisme (BFI-N) et déni-minimisation (CTQ), et la variable vmVFC au repos (RMSSD, lnHF) au regard des résultats de la première analyse effectuée. Conformément aux études 2A, 2B et 2C, nous avons utilisé la vmVFC mesurée au repos en T2 (voir chapitre 7, partie 2.1.6). Les corrélations ont été effectuées à l'aide du  $\tau$  de Kendall [ $T$ ] en raison de la présence d'*ex æquo* et/ou d'échantillons inégaux. Les valeurs du  $p$  ont été ajustées avec la méthode de Bonferroni. La taille de l'effet a été interprétée comme le coefficient  $r$  (voir Table 6.1).

Quatre patients SII et six sujets sains ont été exclus des analyses fréquentielles de la vmVFC (lnHF) car ils n'avaient pas une fréquence respiratoire comprise entre 9 et 24 CPM. L'ensemble des données descriptives sont disponibles dans la Table 7.5.

Table 7.5

Vulnérabilité psychologique et expériences de stress chez les patients TSS comparativement aux sujets sains

		Groupe TSS				Groupe Sains		Statistique	p	p <sub>adj</sub>	Taille d'effet
		CNEP		SII		n	Méd (EI)				
		n	Méd (EI)	n	Méd (EI)	n	Méd (EI)				
SSQ6	Disponibilité	8	22.63 <sup>a</sup> (16.55)	29	20.21 <sup>a</sup> (8.51)	47	21.11 <sup>a</sup> (10.12)	t = .40 [-3.6, 5.4]	ns	-	d = .09
	Satisfaction		26.25 <sup>a</sup> (8.78)		26.62 <sup>a</sup> (4.79)		28.62 <sup>a</sup> (5.60)	t = 1.59 [-0.5, 4.5]	ns	-	d = .38
MAIA2	Prise de conscience	8	2.75 (1.88)	29	3.25 (1.25)	47	3.25 (1.00)	U = 724.00 [-0.3, 0.5]	ns	-	r = .05
	Distraction		1.25 (1.46)		2.17 (1.00)		2.17 (1.42)	U = 833.00 [-0.0, 0.8]	ns	-	r = .19
	Inquiétude		2.70 (.75)		2.80 (1.20)		2.60 (1.20)	U = 833.00 [-0.0, 0.8]	ns	-	r = .19
	Régulation attentionnelle		1.57 (2.14)		2.29 (1.29)		2.29 (1.00)	U = 708.50 [-0.3, 0.4]	ns	-	r = .03
	Conscience émotionnelle		2.60 (1.30)		3.60 (1.20)		3.60 (1.30)	U = 656.00 [-0.6, 0.4]	ns	-	r = .03
	Autorégulation		1.25 (1.75)		2.25 (1.25)		2.25 (1.75)	U = 686.50 [-0.5, 0.5]	ns	-	r = .01
	Ecoute corps		.67 (1.60)		1.67 (1.67)		2.00 (2.00)	U = 691.00 [-0.7, 0.7]	ns	-	r = .01
	Confiance		1.50 (1.80)		2.33 (1.67)		3.00 (1.67)	U = 899.50 [0.0, 1.3]	.020	ns	r = .27
STAI Y-B		8	56.00 <sup>a</sup> (11.86)	29	52.28 <sup>a</sup> (11.21)	47	45.72 <sup>a</sup> (10.45)	t = -2.58 [-11.6, -1.5]	.012	-	d = -.61
Brief cope	Evitement	8	2.03 <sup>a</sup> (.67)	29	1.66 <sup>a</sup> (.37)	47	1.67 <sup>a</sup> (.36)	t = .09 [-0.2, 0.2]	ns	-	d = .02
	Réévaluation cognitive		2.40 <sup>a</sup> (.54)		2.23 <sup>a</sup> (.53)		2.37 <sup>a</sup> (.59)	t = 1.06 [-0.1, 0.4]	ns	-	d = .25
	Résolution problème		2.72 <sup>a</sup> (.66)		2.76 <sup>a</sup> (.57)		2.69 <sup>a</sup> (.54)	t = -.52 [-0.3, 0.2]	ns	-	d = -.12
	Soutien social		2.10 <sup>a</sup> (.44)		2.06 <sup>a</sup> (.56)		2.15 <sup>a</sup> (.49)	t = .78 [-0.1, 0.3]	ns	-	d = .18
	Distraction		2.41 <sup>a</sup> (.64)		2.66 <sup>a</sup> (.50)		2.62 <sup>a</sup> (.47)	t = -.41 [-0.3, 0.2]	ns	-	d = .10
BFI-N		8	3.16 <sup>a</sup> (1.42)	29	3.47 <sup>a</sup> (.97)	47	2.97 <sup>a</sup> (.91)	t = -2.28 [-0.9, -0.1]	.025	-	d = -.54
CTQ	Abus physique	8	5.00 (1.00)	29	5.00 (1.00)	47	5.00 (1.50)	U = 615.50 [-0.0, 0.0]	ns	-	r = .09
	Abus sexuel		7.50 (11.25)		5.00 (1.00)		5.00 (1.00)	U = 683.50 [-0.0, 0.0]	ns	-	r = .00
	Abus émotionnel		10.50 (7.00)		9.00 (5.00)		7.00 (5.00)	U = 458.00 [-4.0, -0.0]	.016	ns	r = .28
	Négligence physique		5.50 (2.00)		6.00 (3.00)		6.00 (2.50)	U = 551.50 [-1.0, 0.0]	ns	-	r = .16



	<b>Négligence émotionnelle</b>		11.50 (8.25)		13.00 (7.00)		11.00 (5.50)	$U = 538.00$ [-4.0, 1.0]	<i>ns</i>	-	$r = .18$
	<b>Déni, minimisation</b>		10.50 (4.50)		7.00 (6.00)		10.00 (4.00)	$U = 929.50$ [1.0, 4.0]	<b>.008</b>	*	$r = .31$
<b>DHS</b>	<b>Gravité</b>	8	107.50 (38.75)	29	100.00 (76.00)	47	88.00 (62.50)	$U = 609.00$ [-38.0, 17.0]	<i>ns</i>	-	$r = .09$
	<b>Fréquence</b>		59.00 (17.25)		61.00 (32.00)		51.00 (30.00)	$U = 619.50$ [-16.0, 9.0]	<i>ns</i>	-	$r = .08$
	<b>Intensité</b>		1.81 (.30)		1.68 (.43)		1.66 (.44)	$U = 619.00$ [-0.2, 0.1]	<i>ns</i>	-	$r = .08$
<b>BVAQ-B</b>		8	52.75 <sup>a</sup> (15.27)	29	46.90 <sup>a</sup> (11.69)	47	46.64 <sup>a</sup> (8.23)	$t = -.10$ [-5.3, 4.7]	<i>ns</i>	-	$d = -.03$
<b>LES</b>		8	-1.00 (12.75)	29	-8.00 (14.00)	47	-4.00 (16.50)	$U = 779.50$ [-3.0, 10.0]	<i>ns</i>	-	$r = .12$

Note. Méd. (EI) = médiane (écart interquartile). <sup>a</sup>:moyenne (écart-type). Les tests statistiques sont réalisés sur le groupe de patients SII (n = 29) en comparaison au groupe de sujets sains (n = 47). Pour les questionnaires comprenant des sous-scores, les valeurs de *p* significatives ont été corrigées avec la méthode de Bonferroni (*p<sub>adj</sub>*). Les statistiques sont rapportées avec l'intervalle de confiance [IC] à 95%. † *p* < .10, \* *p* < .05, \*\* *p* < .01, \*\*\* *p* < .001.

### 3.3.2. Mesures psychologiques

Les niveaux d'anxiété trait (STAI Y-B) et de neuroticisme (BFI-N) étaient significativement plus élevés chez les patients TSS comparativement aux sujets sains (voir Table 7.5). Après correction avec la méthode Bonferroni, le niveau d'abus émotionnel n'était plus significativement supérieur dans le groupe de TSS, contrairement au niveau de déni/minimisation qui était significativement plus faible chez les patients TSS comparativement aux sujets sains (voir Table 7.5).

### 3.3.3. Analyse corrélacionnelle

L'anxiété trait (STAI Y-B) ne corrélait pas significativement avec le RMSSD,  $T = .03$ ,  $p = ns$ , et le lnHF,  $T = -.08$ ,  $p = ns$ . Les mêmes résultats étaient observés concernant le neuroticisme (BFI-N) avec le RMSSD,  $T = -.02$ ,  $p = ns$ , et le lnHF,  $T = -.03$ ,  $p = ns$ . De plus, aucune corrélation significative n'a été observée entre le score de déni/minimisation et le RMSSD,  $T = .03$ ,  $p = ns$ , et le lnHF,  $T = .08$ ,  $p = ns$ .

### 3.3.4. Analyse exploratoire

De manière exploratoire, nous avons décidé de réaliser des analyses corrélacionnelles entre les mêmes variables psychologiques que dans l'analyse corrélacionnelle ci-dessus, mais avec la vmVFC phasique (score de réactivité RMSSD). En effet, le score de réactivité RMSSD a été jugé plus sensible afin de différencier les patients TSS des sujets sains dans l'étude 2C. Un *tau* de Kendall a été effectué entre les variables anxiété trait (STAI-Y-B), neuroticisme (BFI-N) et déni-minimisation (CTQ), et le score de réactivité RMSSD. Conformément aux études 2A, 2B et 2C, nous avons utilisé le score de réactivité RMSSD mesuré en T2.

Le score de réactivité RMSSD ne corrélait pas significativement avec l'anxiété trait (STAI Y-B),  $T = -.12$ ,  $p = ns$ , le neuroticisme (BFI-N),  $T = -.07$ ,  $p = ns$ , et le score de déni/minimisation,  $T = .13$ ,  $p = .10$ .

### Résumé des résultats

#### ⇒ Vulnérabilité psychologique et expériences de stress dans les TSS

Les patients TSS présentaient des niveaux d'anxiété trait (STAI Y-B) et de neuroticisme (BFI-N) plus élevés ainsi qu'un score de déni/minimisation (CTQ) plus faible que les sujets sains. Aucune différence n'a été observée entre les patients TSS et les sujets sains pour toutes les autres variables psychologiques et liées aux expériences de stress.

#### ⇒ Lien entre le tonus vagal et la vulnérabilité psychologique dans les TSS

Aucune corrélation significative n'a été mise en évidence entre l'anxiété trait (STAI-Y-B), le neuroticisme (BFI-N) ou le score de déni-minimisation (CTQ), et la vmVFC que ce soit au repos (RMSSD, lnHF) ou en mesure phasique (score de réactivité RMSSD).

### 3.4. Discussion

Cette étude visait tout d'abord à révéler une vulnérabilité psychologique et une prévalence d'expérience de stress plus importantes dans les deux populations de TSS (SII et CNEP) comparativement à une population non clinique. Puis au regard de ce premier objectif, nous avons souhaité évaluer leurs liens avec le tonus vagal des patients.

#### 3.4.1. Vulnérabilité psychologique et expériences de stress

Une vulnérabilité psychologique plus importante a bien été observée chez les patients SII comparativement aux sujets sains, se traduisant essentiellement par des niveaux d'anxiété trait (STAI Y-B) et de neuroticisme (BFI-N) plus élevés dans la population clinique. Ces conclusions vont dans le sens des travaux antérieurs recensant généralement les troubles anxieux comme les principales comorbidités psychiatriques dans les TSS (pour revue, Campo, 2012; De Waal *et al.*, 2004; Kroenke, 2003; Lieb *et al.*, 2007). Des prévalences de 39.1 % de symptômes anxieux et de 23 % de troubles anxieux ont ainsi été rapportées pour le SII dans une récente méta-analyse (Zamani *et al.*, 2019). Des travaux indiquent pareillement des prévalences plus importantes d'anxiété chez les patients épileptiques psychogènes en comparaison aux sujets sains (Mökleby *et al.*, 2002). Dans notre étude, les données descriptives issues des patients souffrant de CNEP semblent corroborer ces dernières indications (voir Table 7.5). Des analyses statistiques sur l'échantillon final seront nécessaires afin de confirmer cette tendance. Au regard des résultats de la présente étude, le TSS est un trouble lié au stress dans la mesure où les patients souffrant de ces pathologies ressentent généralement plus de stress psychologique (anxiété) que la population générale. En accord avec nos hypothèses, la présente étude démontre également des niveaux plus élevés de neuroticisme chez les patients SII comparativement aux sujets sains. Les patients ont tendance à ressentir davantage d'émotions négatives telles que l'anxiété et la tristesse. Ces résultats sont similaires aux contributions empiriques antérieures laissant suggérer une comorbidité forte entre les TSS et le style cognitif neuroticisme (Khaledian *et al.*, 2019; Leong *et al.*, 2019; Tkalčić *et al.*, 2010). De plus, ces résultats sont en accord avec nos résultats sur l'anxiété trait et avec les données de la littérature concernant la tendance des patients TSS à ressentir de la tristesse, ceci indexé par une forte prévalence de symptômes dépressifs dans le SII (pour méta-analyse, Zamani *et al.*, 2019) et les CNEP (pour méta-analyse, Walsh *et al.*, 2018). Les données descriptives de nos patients souffrant de CNEP suggèrent, de la même manière, un niveau de neuroticisme plus élevé chez ces patients (voir

Table 7.5). De nouveau, les données complémentaires récoltées dans cette population clinique nous permettront de valider ces premières observations.

Toutefois, en dehors des variables d'anxiété et de névrosisme, aucune autre différence significative en termes de fonctionnement psychologique n'a été observée entre les patients TSS et les sujets sains dans notre étude. Tout d'abord, nos résultats concernant l'alexithymie (BVAQ-B) ne vont pas dans le sens de nos hypothèses et des études empiriques antérieures (Bogut *et al.*, 2022; M. Jones *et al.*, 2006; Lanzara *et al.*, 2020; A. S. Sequeira & Silva, 2019; Urbanek *et al.*, 2014). Nos résultats pourraient être expliqués par le fait que le groupe de sujets sains présentait, au regard des normes rapportées concernant l'échelle de la BVAQ-B (Deborde *et al.*, 2008), des niveaux d'alexithymie intermédiaire ( $M_{\text{CNEP}} = 52.75$ ,  $M_{\text{SII}} = 46.90$  et  $M_{\text{sains}} = 46.64$ ). Dès lors, les deux populations cliniques, SII et CNEP, et la population non clinique présentaient un déficit léger de traitement des émotions alors que nous nous attendions à ce que le groupe contrôle ne présente pas de tel déficit. Il semble donc, comme discuté dans les limites des études précédentes (voir chapitre 7, partie 2.4.4), que notre groupe de participants sains était possiblement un groupe subclinique présentant certaines vulnérabilités psychologiques.

Associé à cela, nous n'avons pas observé de défaut d'intéroception<sup>20</sup> (MAIA-2) dans nos groupes TSS. Ces résultats ne sont pas en accord avec nos hypothèses et la littérature rapportant généralement une détérioration de la sensibilité intéroceptive dans les TSS (pour revue, Bonaz *et al.*, 2021; Fournier *et al.*, 2020; Koreki *et al.*, 2020). Néanmoins, les déficits d'intéroception sont plus difficilement objectivables dans le SII. Une méta-analyse a rapporté des altérations de la sensibilité intéroceptive dans la fibromyalgie et la fatigue chronique, mais pas dans le SII (pour méta-analyse, Bogaerts *et al.*, 2022). Ainsi, de manière similaire à ce que nous avons observé concernant la dysautonomie (voir chapitre 7, partie 2), le SII semble se différencier des autres syndromes fonctionnels. Ces derniers éléments questionnent sur la catégorisation du SII, ou *a minima* de certains types de SII, en tant que syndrome fonctionnel. Ce point sera discuté plus précisément dans la discussion générale. De plus, il est possible que nos mesures des fonctions intéroceptives, au repos, ne soient pas assez sensibles pour objectiver des différences entre les patients et les sujets sains. Des auteurs ont récemment montré une altération de la conscience intéroceptive dans les TSS pendant une tâche dissociative (*mirror-gazing procedure*) qui n'était pas observable au repos (Pick *et al.*, 2020). Ces contributions empiriques sont en faveur, comme nous l'avons suggéré pour la dysautonomie, de déficits qui se révéleraient tout particulièrement lorsque les patients sont en situation de stress (*i.e.*, en réactivité). Par ailleurs, avant l'application des corrections statistiques, le score de confiance des patients SII vis-à-vis des signaux corporels était significativement plus réduit que celui des sujets sains (voir Table 7.5), ceci indexant une confiance plus réduite des patients SII en ce qui concerne leurs expériences corporelles. Même si ces résultats ne sont pas significatifs après correction pour comparaisons multiples, ceux-ci sont tout de même intéressants car des travaux empiriques antérieurs ont retrouvé le même pattern de résultats (Gajdos *et al.*, 2021). Les patients, moins confiants vis-à-vis de leur signaux corporels, percevraient et interpréteraient ces signaux de manière plus erronée, ceci en accord avec certains modèles cognitifs en faveur d'une erreur de prédiction concernant les informations corporelles (Edwards *et al.*, 2012; Pitron *et al.*, 2019; Van den Bergh *et al.*, 2017). Par ailleurs, il est important de souligner que ces échelles (*e.g.*, MAIA) permettent de mesurer la qualité de certaines dimensions de conscience intéroceptive à un niveau conscient. Dans cette perspective, un projet allant

---

<sup>20</sup> Intéroception : perception de l'état physiologique interne du corps. Celle-ci englobe les signaux afférents provenant du corps par l'intermédiaire de canaux neuronaux et humoraux, ainsi que la représentation, l'intégration et la perception consciente de ces signaux. L'intéroception est le substrat supposé de la représentation du "moi biologique" (Bonaz *et al.*, 2021)

au-delà de ce travail de thèse est en cours et vise à étudier le couplage gastro-encéphalique (SNC – SNE) des patients TSS comparativement aux sujets sains, ceci afin de quantifier la communication électrophysiologique bidirectionnelle (*i.e.*, efférences – afférences) estomac-cerveau. En effet, nous avons enregistré les activités électriques de l'estomac (EGG) et cérébrales (EEG) des participants à partir desquelles un indice de couplage EGG-EEG a été extrait. Dans ce cadre, l'intensité du couplage gastro-encéphalique pourrait refléter une plus ou moins forte intégration des signaux intéroceptifs indépendamment de leur conscientisation. Nous nous attendons à ce que le pattern d'intensité du couplage estomac-cerveau au repos, en réactivité et en récupération, diffère entre les patients TSS et les sujets sains. Ces éléments permettront d'étayer les données sur l'intéroception dans les TSS, notamment sur l'intégration neuronale de l'intéroception gastrique. Nous soulignons également que ce couplage est particulièrement intéressant à examiner dans des troubles liés au stress tels que le TSS, car notre équipe a dernièrement démontré que l'intensité de celui-ci est modulée en situation de stress (Jeanne *et al.*, 2023).

Concernant le support social (SSQ6) et les styles de coping (Brief-cope), là encore nos populations cliniques ne se distinguaient pas de notre groupe contrôle. Même si ces résultats n'étaient pas attendus au regard de la majorité de la littérature (pour revue, David *et al.*, 2021; Jones *et al.*, 2006; Kovács & Kovács, 2007), ceux-ci sont en accord avec certains travaux empiriques (Ali *et al.*, 2010; Khaledian *et al.*, 2019). A noter que l'absence de différences entre les patients et les sujets sains sur les deux échelles nous semble cohérente dans la mesure où le soutien social est souvent considéré comme une stratégie de coping (pour revue Calhoun *et al.*, 2022). Dans la même lignée, nos résultats quant au coping sont aussi congruents avec ceux concernant l'alexithymie. En effet, l'alexithymie est positivement corrélée aux stratégies d'évitement et négativement corrélée aux stratégies de recherche de soutien social (Tominaga *et al.*, 2013).

Enfin, contrairement à nos hypothèses, la prévalence des expériences de stress chez les patients SII n'était pas significativement plus importante que celle des sujets sains. Ce constat est globalement contraire à la littérature (voir chapitre 1, partie 2.1.2 et 3.4 ; voir chapitre 3, partie 1.1 et 2.1) qui semble indiquer que les expériences de stress seraient centrales dans l'étiologie des TSS (Bonvanie *et al.*, 2017; pour revue, Henningsen, 2018). Concernant les traumatismes précoces (CTQ), les patients SII n'avaient pas été davantage exposés à des maltraitements (abus sexuel, physique et/ou émotionnel) ou à de la négligence (physique et/ou émotionnelle) que les sujets sains. Ces mêmes constats étaient retrouvés pour les événements de vie majeurs (LES) et les tracas quotidiens (DHS), alors même que ceux-ci joueraient un rôle amplificateur dans la somatisation (Creed *et al.*, 2012; Lucini *et al.*, 2005; Tak *et al.*, 2015; Walker *et al.*, 2011).

Toutefois, la prévalence d'abus émotionnels était initialement (*i.e.*, avant correction de Bonferroni) plus importante dans le groupe de TSS que dans le groupe de sujets sains. Ces résultats suggèrent que les patients SII avaient été davantage dévalorisés, rabaissés, humiliés et/ou menacés par une personne plus âgée pendant leur enfance. Malgré l'absence de significativité statistique, nous discutons de ces résultats car ceux-ci renvoient à des preuves empiriques récentes suggérant une prépondérance des traumatismes émotionnels dans les TSS (Bradford *et al.*, 2012; pour méta-analyse, Ludwig *et al.*, 2018; Yang *et al.*, 2023). Ceux-ci sont d'ailleurs considérés comme des prédicteurs du SII (Bradford *et al.*, 2012; S. H. Park *et al.*, 2016). Ces traumatismes émotionnels sont tout aussi délétères que les abus sexuels et physiques en ce qui concerne le développement cognitivo-émotionnel et neurobiologique (pour revues, Dye, 2020; Teicher *et al.*, 2016), ce d'autant plus que ceux-ci sont plus fréquents (pour chapitre, Brassard *et al.*, 2000). Par conséquent, certains auteurs soulignent la nécessité de ne pas négliger la violence psychologique (pour revue, Glaser, 2002). De plus, un point intéressant est que le lien entre les abus

émotionnels et des problématiques en santé mentale et/ou physique à l'âge adulte est médiatisé par le neuroticisme et l'anxiété trait (Schwandt *et al.*, 2013; E. L. Tracy *et al.*, 2021). Les abus émotionnels pourraient donc favoriser l'expression d'un profil névrotique prédisposant à la somatisation.

Outre les abus émotionnels, les prévalences des autres formes de traumatismes précoces ainsi que celles des événements de vie majeurs et des tracas quotidiens n'étaient pas plus élevées chez les patients SII. L'association entre les expériences de stress et le SII n'est pas clairement démontrée et reste incertaine (pour méta-analyse, Joshee *et al.*, 2022). Dans ce cadre, des auteurs suggèrent de se focaliser sur l'impact de ces épisodes de stress plutôt que sur leurs fréquences. La perception subjective des expériences de stress serait plus déterminante dans l'étiopathogénie des TSS que leur fréquence (Parker *et al.*, 2019). De la même manière, certains auteurs proposent de rechercher les facteurs de résilience (*e.g.*, épigénétiques, neurobiologiques, psychologiques et sociaux) pour étayer les données actuelles concernant les antécédents traumatiques. En effet, ces facteurs modèrent le lien entre expériences de stress précoces et TSS (Ioannidis *et al.*, 2020; Koenig, 2020; Kuhar & Zager Kocjan, 2022). Au regard de ces éléments, les patients SII, moins résilients, seraient donc plus vulnérables aux effets délétères des traumatismes. Il serait donc pertinent d'évaluer ces éléments dans de prochaines études afin de pouvoir mieux distinguer les patients SII des sujets sains.

Un dernier point à discuter est que les patients SII avaient significativement moins tendance à minimiser les traumatismes précoces que les témoins sains (score de déni / minimisation). Ce dernier résultat est inattendu au vu de la littérature et questionne sur les théories comportementales définissant la somatisation comme un langage corporel pour exprimer des émotions qui ne peuvent pas être exprimées verbalement (Stoudemire, 1991; Van Hemert *et al.*, 1993) (voir chapitre 1, partie 3.2). Nos résultats suggèrent une plus grande capacité des patients TSS à expliciter un traumatisme par rapport aux sujets sains. De plus, les résultats obtenus à la Brief-cope corroborent ces derniers éléments dans le sens où les patients n'utilisaient pas plus de stratégies d'évitement (*e.g.*, déni) que les sujets sains. Le lien entre déni et somatisation demande donc à être investigué plus précisément dans le futur.

En résumé, nos résultats corroborent une vulnérabilité psychologique significative chez les patients SII tout particulièrement sur les dimensions de l'anxiété et du neuroticisme, mais cela n'était pas associé à une plus grande prévalence des expériences de stress chez les patients TSS comparativement aux sujets sains.

#### 3.4.2. Lien entre vulnérabilité psychologique, expériences de stress et activité vagale

Contrairement à nos attentes, aucune corrélation significative n'a été mise en évidence entre l'anxiété trait (STAI-Y-B), le neuroticisme (BFI-N) ou le score de déni-minimisation (CTQ), et la vmVFC au repos (RMSSD, lnHF) chez les patients TSS. De plus, la vmVFC phasique (score de réactivité RMSSD) ne corrélait avec aucune de ces variables de manière significative. Peu de travaux ont étudié spécifiquement le lien corrélationnel entre des facteurs de personnalité comme l'anxiété trait et le neuroticisme, et la vmVFC au repos. De plus, à notre connaissance, aucune étude n'a examiné cela dans le SII ou les CNEP, ce qui rend nos résultats difficilement interprétables au regard de la littérature. Les rares études disponibles ne sont pas consensuelles. Des études menées chez des sujets sains n'ont pas mis en évidence de corrélation significative entre l'anxiété trait et la vmVFC au repos (Dishman *et al.*, 2000), tandis que d'autres rapportent que l'anxiété trait était inversement corrélée au tonus vagal (Watkins *et al.*, 1998). Toutefois, plus récemment et de manière très intéressante, il a été démontré que des niveaux élevés d'anxiété trait n'étaient pas associés à un faible contrôle vagal cardiaque, ceci avec un design

expérimental très similaire à notre étude (Huntley *et al.*, 2015). En effet, le même outil de mesure (STAI Y-B), le même indicateur de vmVFC (lnHF) et les mêmes durées d'époque (10 minutes) ont été utilisés. Nos résultats répliquent ainsi cette étude chez des patients SII. En outre, certains constats antérieurs semblent conformes à nos conclusions dans le sens où aucune association significative n'avait été observée entre l'anxiété mesurée dans sa dimension état et le tonus vagal. Pellissier et collaborateurs (2014) n'observaient pas d'association significative entre le tonus vagal et l'anxiété état. Ces résultats sont d'autant plus pertinents qu'ils ont été obtenus auprès de patients souffrant de SII. D'autres études cliniques menées auprès de patients traumatisés crâniens ont montré que le niveau d'anxiété état était corrélé négativement à la vmVFC (HF) six semaines après le traumatisme crânien (Liao *et al.*, 2016). Toutefois, ces corrélations n'étaient pas significatives à une et 12 semaines ce qui pourrait suggérer une relation non linéaire entre le tonus vagal et l'anxiété. Dans la même lignée, des études ont également montré que la vmVFC ne corrélait pas significativement avec la symptomatologie anxieuse chez des enfants souffrant de troubles anxieux (Kristensen *et al.*, 2014) et chez des adolescents sains (Henje Blom *et al.*, 2010). Une autre étude montre que les troubles anxieux sont associés à une vmVFC plus faible, mais cette association était due aux effets des antidépresseurs (Licht *et al.*, 2009). Dans ce cadre, des auteurs soulignent que ce ne serait pas l'anxiété qui corrélait avec la vmVFC mais plutôt la symptomatologie dépressive (Brugnera *et al.*, 2019). Finalement, des études démontrent une corrélation négative significative entre l'anxiété état et la vmVFC, mais en utilisant des indicateurs de vmVFC non linéaires (Dimitriev *et al.*, 2016). Les résultats seraient donc dépendants du type d'indicateurs de VFC utilisé. Concernant le neuroticisme, les données de la littérature sont rares, mais semblent conformes à nos résultats. Evans et collègues (2016) n'ont pas démontré de corrélation entre le neuroticisme et la vmVFC au repos, ceci chez 327 adolescents en bonne santé. Plus récemment, une étude rapporte également que tous les traits de personnalité du *Big Five Personality* dont le neuroticisme ne corrélaient pas significativement avec le fonctionnement autonome (Ivana Suryanto *et al.*, 2022).

Pour finir, les analyses corrélationnelles exploratoires n'ont pas permis de démontrer de corrélations significatives entre la réactivité vagale et les variables d'anxiété trait ou de neuroticisme. Or, la théorie de la personnalité prédit que les individus ayant un score élevé de neuroticisme seraient plus sujets au stress, c'est-à-dire qu'ils réagiraient plus fortement à un facteur de stress (Eysenck, 1967). De la même manière, des preuves appuient que les profils de réactivité et de récupération autonomiques des sujets anxieux diffèrent des sujets non anxieux (Held *et al.*, 2021; Schmitz *et al.*, 2013; Tolin *et al.*, 2021). Nos résultats ne sont pas conformes à ces attentes, mais les données empiriques validant ces théories sont lacunaires. Au regard du peu de données disponibles dans la littérature, nos observations semblent contraires à celles de Hunley et collaborateurs (2015) qui indiquent qu'un plus grand retrait vagal est associé à des niveaux plus faibles d'anxiété trait. Dans ce cadre, nous signalons que nos études comparant des populations clinique et non clinique ne semblent pas corroborer ce dernier constat. En effet, les patients SII étaient significativement plus anxieux que les sujets sains, mais leur retrait vagal était également significativement plus fort que les témoins sains (voir chapitre 7, partie 2.3.3). Enfin concernant le neuroticisme, nos conclusions sont en accord avec des travaux antérieurs ne démontrant aucune relation significative entre le névrosisme et la réactivité physiologique (B. E. Evans *et al.*, 2016).

Finalement, les présents résultats indiquent que pour les individus souffrant de TSS, il n'existe pas de relations significatives entre la vmVFC et certains facteurs de personnalité. Des recherches supplémentaires sont

donc nécessaires pour répliquer nos résultats actuels et contribuer à une meilleure compréhension du lien existant entre le fonctionnement autonome et le fonctionnement psychologique.

#### 3.4.3. Limites

Une limite de la présente étude est que nous nous sommes concentrés sur les facteurs de risque des TSS. Or, nous l'avons évoqué il serait intéressant d'étayer nos résultats actuels en mesurant certains facteurs de protection (*e.g.*, environnement familial sécurisant) qui modèrent le lien entre expériences de stress précoces et TSS (Ioannidis *et al.*, 2020; Koenig, 2020; Kuhar & Zager Kocjan, 2022). Au regard de ces éléments, les patients TSS, moins résilients, serait plus vulnérables aux effets délétères des traumatismes. Il serait donc pertinent d'évaluer ces éléments dans de prochaines études afin de pouvoir mieux distinguer les patients SII des sujets sains.

#### 3.4.4. Conclusion

Les patients SII étaient plus vulnérables psychologiquement que les sujets sains, ceci indexé par des niveaux plus élevés d'anxiété trait et de neuroticisme. Le TSS est donc vraisemblablement un trouble lié au stress dans la mesure où les patients souffrant de ces pathologies sont généralement anxieux. Toutefois, nous soulignons que malgré des résultats encourageants, aucune autre différence significative en termes de fonctionnement psychologique n'a été observée entre les patients TSS et les sujets sains. De manière assez surprenante, la prévalence des expériences de stress chez les patients SII n'était pas significativement plus importante que celle des sujets sains. Finalement, notre étude n'a pas permis d'objectiver un lien significatif entre le fonctionnement psychologique des patients TSS et leur fonctionnement autonome tonique et phasique.



#### 4. Validation empirique en population générale du VFC-BFB contre placebo : ÉTUDE 4

Comme indiqué précédemment, toutes les informations détaillées relatives aux participants, au matériel et à la procédure expérimentale de cette étude sont disponibles dans la partie 2.1 (ÉTUDE 2A) du présent chapitre. Un rappel de la procédure expérimentale sera tout de même réalisé dans cette partie afin de faciliter la compréhension du lecteur.

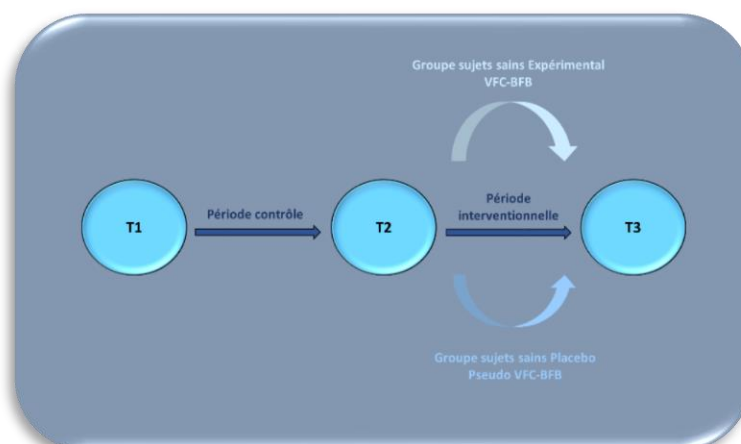
Parmi les techniques de remédiation physiologique permettant de moduler le fonctionnement du SNA, le VFC-BFB a reçu ces dernières années une série de validations cliniques et expérimentales. Nous l'avons illustré dans le dernier chapitre de la partie théorique, des effets bénéfiques sur la santé physique et mentale ont été observés. Néanmoins, comme nous l'avons également souligné, malgré son utilisation répandue et sa popularité grandissante, les données disponibles dans la littérature ne sont pas consensuelles. Non seulement très peu de données sont disponibles sur les résultats physiologiques phasiques du VFC-BFB, mais des études suggèrent que des facteurs placebo sont susceptibles d'expliquer des résultats expérimentaux et cliniques de cette technique (Thibault & Raz, 2017). C'est pourquoi, ce travail de thèse s'inscrit dans une approche *Evidence-based* visant à évaluer rigoureusement l'efficacité du VFC-BFB. Dans cette perspective, cet outil pourrait être proposé de manière plus systématique et valide dans les prises en charge auprès de différentes populations cliniques. De cette façon, le VFC-BFB pourrait constituer un outil thérapeutique particulièrement intéressant dans les TSS. En préambule des protocoles expérimentaux menés en population clinique, la quatrième étude avait donc pour objectif de valider empiriquement la technique de VFC-BFB en population générale, et ce contre placebo.

##### 4.1. Objectifs

L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets physiologiques et psychologiques spécifiques de la technique du VFC-BFB contre placebo en population générale. Les effets propres du VFC-BFB plus importants que les effets placebo étaient vérifiés en comparant le groupe expérimental (soumis à la technique de VFC-BFB ; voir Annexe XXIV) à un groupe placebo (soumis à la technique de pseudo VFC-BFB ; voir Annexe XXV). Ces deux groupes pratiquaient ces techniques dans les mêmes conditions durant la période interventionnelle entre la deuxième et la troisième session (entre T2 et T3). De plus, les effets du VFC-BFB plus importants que les effets non spécifiques liés aux variations spontanées étaient vérifiés à travers la période contrôle entre la première et la deuxième session (entre T1 et T2) (voir Figure 7.19).

**Figure 7.19**

*Mise au point sur les conditions expérimentales du protocole Biofeesains*



#### 4.2. Hypothèses

Les hypothèses présentées ci-dessous portent sur le groupe expérimental. Pour l'ensemble des mesures psychologiques et physiologiques, aucune différence significative n'était attendue après la période contrôle à savoir entre les mesures réalisées en T1 et T2.

Au niveau psychologique, nous nous attendions à observer dans le groupe expérimental comparativement au groupe placebo :

Un effet du VFC-BFB sur l'état émotionnel, le coping et la satisfaction de vie indiqué par :

- une augmentation de l'affectivité positive (PANAS – score de positivité).
- une diminution du niveau de stress perçu (PSS).
- une diminution du niveau d'anxiété état (STAI Y-A).
- une diminution de la symptomatologie dépressive (CES-D).
- une augmentation de la satisfaction de vie (SWLS).
- une meilleure flexibilité du coping (CFS).
- une augmentation de l'efficacité perçue du coping (EVN).

Au niveau physiologique, nous nous attendions à observer dans le groupe expérimental comparativement au groupe placebo :

1/ Un effet du VFC-BFB sur le SNA tonique (au repos) indiqué par :

- une augmentation du tonus vagal indexée par une élévation de la vmVFC (RMSSD, lnHF).
- une diminution de l'activité sympathique cholinergique indexée par une diminution de l'AED phasique (fréquence des RED).
- une diminution de l'activité sympathique adrénérergique indexée par une augmentation de l'amplitude de la composante pulsatile PPG.

2/ Un effet du VFC-BFB sur le SNA phasique (flexibilité) indiqué par :

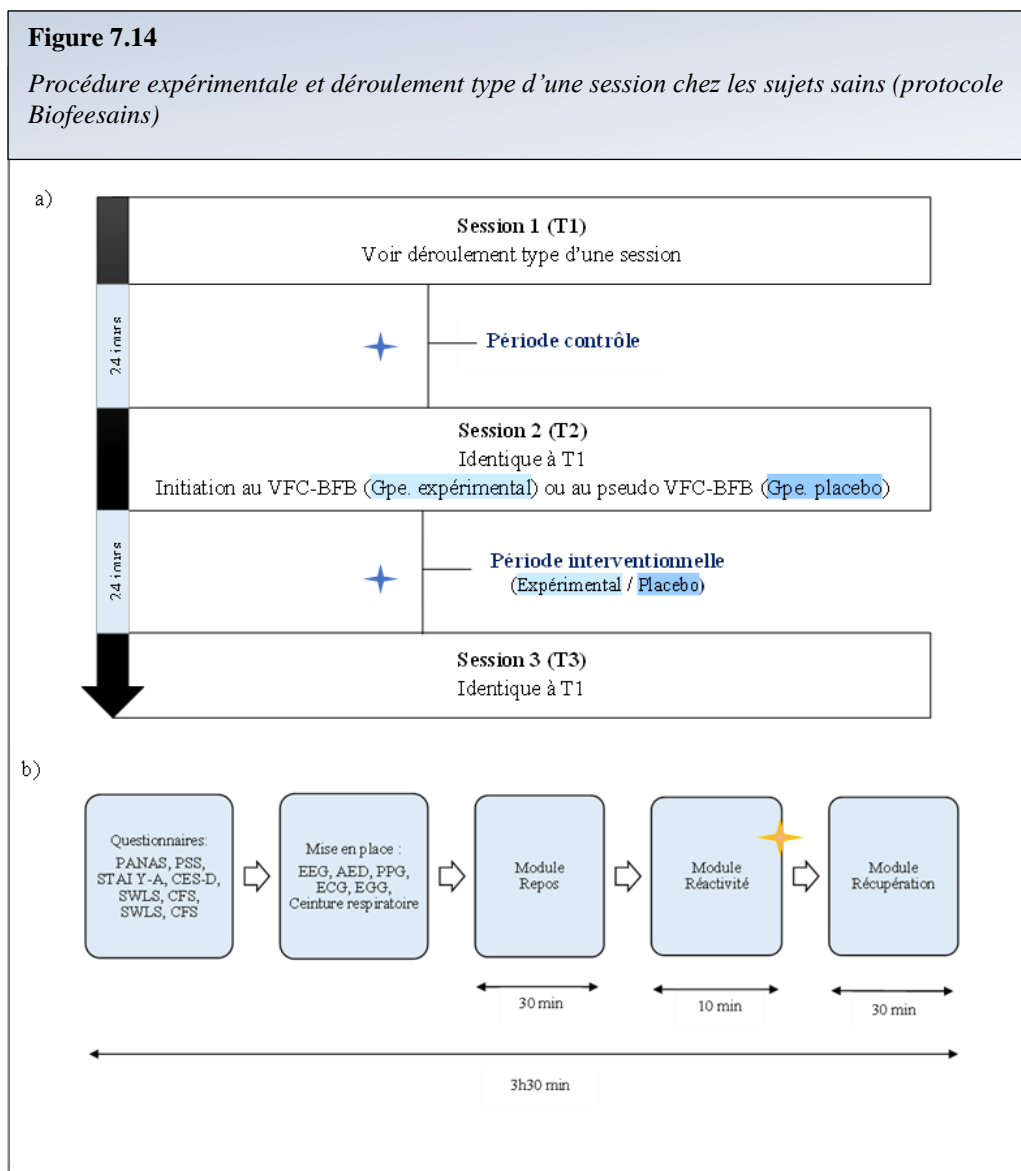
- un retrait vagal plus fort pendant le module de réactivité (tâche de charge mentale) indexé par une diminution plus importante du score de réactivité<sup>21</sup> de la vmVFC (RMSSD, lnHF).
- une réduction de l'activité sympathique cholinergique pendant le module de réactivité indexée par une diminution du score de réactivité de l'AED phasique (fréquence des RED).
- une réduction de l'activité sympathique adrénérergique pendant le module de réactivité indexée par une augmentation du score de réactivité de l'amplitude de la composante pulsatile PPG.
- un rebond vagal plus fort pendant le module de récupération (après la tâche) indexé par une augmentation plus importante du score de récupération de la vmVFC (RMSSD, lnHF).
- une réduction plus importante de l'activité sympathique cholinergique pendant le module de récupération indexée par une diminution plus importante du score de récupération de l'AED phasique (fréquence des RED).

---

<sup>21</sup> Pour rappel, les variables afin de mesurer la flexibilité du SNA étaient calculées comme suit : score de réactivité = [(module réactivité – module repos) / module repos] et score de récupération = [(module récupération – module réactivité) / module réactivité].

- une réduction plus importante de l'activité sympathique adrénérergique pendant le module de récupération indexée par une augmentation supérieure du score de récupération de l'amplitude de la composante pulsatile PPG.

Pour rappel, uniquement l'échantillon non clinique de sujets sains a été utilisé dans cette étude. L'échantillon final était composé de 47 participants répartis aléatoirement dans deux groupes : un groupe expérimental - technique de VFC-BFB (n = 24) et un groupe placebo - technique de pseudo VFC-BFB (n = 23) (voir chapitre 7, partie 2.1.2). L'étude nécessitait trois sessions analogues (T1, T2 et T3) réalisées à l'USMB (voir Figure 7.14).



Note. a) procédure expérimentale et b) déroulement type d'une session. ★ Questionnaires en ligne « traits ». ✨ Questionnaire EVN.

### 4.3. Résultats

#### 4.3.1. Analyse des données

Les sessions T1, T2 et T3 ont d'abord été comparées dans chaque groupe indépendamment afin d'évaluer l'effet de chaque méthode sur les variables d'intérêt. Compte tenu que nous nous attendions, dans le groupe expérimental, à des différences non significatives entre le T1 et le T2 (période contrôle), et à des différences significatives entre le T2 et le T3 (période interventionnelle), nous avons généré une variable calculée à partir des scores obtenus en T1 et T2 comme ceci :  $[(T1 + T2) / 2]$  (période contrôle) que nous avons comparé aux scores obtenus en T3 (période interventionnelle). Pour chacun des groupes, nous avons ensuite comparé les périodes (contrôle *vs.* interventionnelle) à l'aide des tests de Student pour échantillons appariés ou des tests non paramétriques de Wilcoxon en cas de non-respect des conditions d'application. L'estimation de la taille de l'effet a été donnée par le  $d$  de Cohen (tests de Student) ou par le coefficient  $r$  (tests de Wilcoxon) (voir Table 6.1).

Concernant la comparaison des groupes (expérimental *vs.* placebo), compte tenu que nous nous attendions à des différences non significatives entre nos deux groupes entre le T1 et le T2 (période contrôle), et à des différences significatives entre nos deux groupes entre le T2 et le T3 (période interventionnelle), nous avons créé deux nouvelles variables « delta » correspondant à nos contrastes d'intérêt calculés pour chaque variable d'intérêt comme ceci :  $\text{delta } 1 = [T3 - ((T1 + T2) / 2)]$  pour tester l'effet du VFC-BFB et  $\text{delta } 2 = [T2 - T1]$  pour tester l'effet de la période contrôle. L'ensemble des contrastes étaient orthogonaux. Les comparaisons entre les groupes (expérimental *vs.* placebo) ont ensuite été effectuées à l'aide des tests de Student pour deux échantillons indépendants ou des tests non paramétriques de Mann-Whitney en cas de non-respect des conditions d'application. L'estimation de la taille de l'effet a été donnée par le  $d$  de Cohen (tests de Student) ou par le coefficient  $r$  (tests de Mann-Whitney) (voir Table 6.1).

Six sujets ont été exclus des analyses fréquentielles de la vmVFC car ils n'avaient pas une fréquence respiratoire comprise entre 9 et 24 CPM. L'ensemble des données descriptives sont disponibles dans les Tables 7.6 et 7.7.

**Table 7.6**

Effectifs, médianes et écarts interquartiles des scores obtenus sur les questionnaires de type « état » pour chaque groupe et à chaque temps de mesure

		T1				T2				T3			
		Exp.		Plac.		Exp.		Plac.		Exp.		Plac.	
		n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)
PANAS		24	17.00 (9.50)	23	17.00 (9.00)	24	17.00 (9.50)	23	13.00 (12.00)	24	20.00 (6.75)	23	17.00 (8.00)
PSS	Détresse perçue	24	18.50 (9.25)	23	17.00 (5.00)	24	17.50 (7.25)	23	18.00 (7.00)	24	17.00 (4.25)	23	16.00 (6.50)
	Capacité perçue à faire face		10.00 (4.50)		9.00 (2.50)		9.50 (5.25)		9.00 (4.00)		9.00 (4.25)		9.00 (2.50)
STAI Y-A		24	37.00 (10.00)	23	32.00 (10.50)	24	33.00 (14.25)	23	34.00 (15.75)	24	31.50 (13.00)	23	33.00 (11.50)
CES-D		24	16.50 (23.25)	23	9.00 (7.00)	24	10.00 (17.00)	23	8.00 (15.00)	24	8.00 (11.50)	23	11.00 (12.50)
SWLS		24	25.50 (8.50)	23	28.00 (8.50)	24	26.50 (11.50)	23	26.00 (7.50)	24	28.00 (8.25)	23	28.00 (4.50)
CFS		24	21.50 (4.50)	23	22.00 (7.50)	24	24.00 (6.25)	23	21.00 (5.50)	24	21.50 (6.25)	23	21.00 (7.50)
EVN		24	3.70 (1.70)	23	4.00 (2.00)	24	4.15 (3.20)	23	5.40 (2.45)	24	4.45 (2.55)	23	5.50 (2.05)

Note. Exp. = groupe expérimental ; Plac. = groupe placebo. Méd. (EI) = médiane (écart interquartile). PANAS - score de positivité = [score affects positifs – score affects négatifs].

**Table 7.7**

Effectifs, médianes et écarts interquartiles des indicateurs physiologiques obtenus pour chaque groupe et à chaque temps de mesure

		T1				T2				T3				
		Exp.		Plac.		Exp.		Plac.		Exp.		Plac.		
		n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)	
RMSSD ms	Repos	24	32.76 (13.12)	23	36.26 (20.56)	24	31.06 (17.70)	23	31.17 (16.62)	24	28.86 (16.69)	23	34.86 (21.27)	
	Score de réactivité		-.02 (.27)		-.06 (.27)		.02 (.23)		-.07 (.26)		-.08 (.21)		-.10 (.33)	
	Score de récupération		10		.15 (.34)		.06 (.22)		.08 (.22)		.24 (.29)		.20 (.33)	.23 (.24)
			20		.11 (.23)		.08 (.27)		.11 (.34)		.12 (.26)		.15 (.28)	.20 (.26)
30		.07 (.21)	.09 (.29)	.07 (.34)	.15 (.30)	.17 (.26)	.17 (.38)							
HFms <sup>2</sup>	Repos	21	476.25 (421.96)	20	528.41 (618.99)	21	344.60 (406.83)	20	469.20 (570.31)	21	289.46 (344.48)	20	574.78 (818.96)	
	Score de réactivité		-.28 (.55)		-.08 (.36)		.02 (.45)		-.19 (.47)		-.20 (.49)		-.33 (.41)	
	Score de récupération		10		.56 (.85)		.22 (.67)		.23 (.56)		.61 (.89)		.51 (1.02)	.74 (.60)
			20		.43 (.83)		.37 (.68)		.06 (.85)		.40 (.71)		.68 (.68)	.74 (1.25)
30		.38 (.64)	.11 (.51)	.14 (.97)	.56 (.67)	.74 (.75)	.59 (1.43)							

<b>lnHF</b>	<b>Repos</b>		21	6.17 (.97)	20	6.27 (.95)	21	5.84 (1.00)	20	6.15 (1.12)	21	5.67 (.95)	20	6.35 (1.20)
	<b>Score de réactivité</b>			-0.06 (.11)		-0.01 (.07)		.00 (.09)		-0.03 (.10)		-0.04 (.10)		-0.07 (.09)
	<b>Score de récupération</b>	<b>10</b>		.08 (.09)		.03 (.08)		.04 (.08)		.08 (.10)		.08 (.14)		.10 (.05)
		<b>20</b>		.07 (.11)		.04 (.10)		.01 (.13)		.06 (.08)		.09 (.09)		.09 (.11)
	<b>30</b>	.06 (.09)	.02 (.07)	.03 (.15)	.07 (.09)	.09 (.08)	.08 (.13)							
<b>HR bpm</b>	<b>Repos</b>		24	65.13 (14.25)	23	68.26 (12.57)	24	68.22 (8.57)	23	72.47 (12.63)	24	65.84 (8.10)	23	66.26 (8.91)
	<b>Score de réactivité</b>			.04 (.07)		.02 (.09)		.03 (.09)		.02 (.05)		.04 (.09)		.04 (.07)
	<b>Score de récupération</b>	<b>10</b>		-0.06 (.05)		-0.04 (.09)		-0.07 (.07)		-0.07 (.05)		-0.08 (.09)		-0.06 (.04)
		<b>20</b>		-0.06 (.09)		-0.04 (.07)		-0.07 (.07)		-0.06 (.04)		-0.06 (.06)		-0.05 (.04)
	<b>30</b>	-0.06 (.08)	-0.03 (.08)	-0.06 (.08)	-0.06 (.04)	-0.07 (.05)	-0.05 (.03)							
<b>Fréquence RED / min</b>	<b>Repos</b>		24	1.10 (.60)	23	1.10 (.75)	24	1.10 (.43)	23	1.00 (.65)	24	1.00 (.60)	23	1.10 (.85)
	<b>Score de réactivité</b>			1.20 (1.75)		1.41 (2.28)		1.26 (1.68)		1.46 (2.35)		1.26 (.94)		.73 (2.47)
	<b>Score de récupération</b>	<b>10</b>		-.59 (.28)		-.58 (.35)		-.48 (.31)		-.59 (.36)		-.51 (.19)		-.52 (.40)
		<b>20</b>		-.59 (.32)		-.61 (.36)		-.50 (.32)		-.69 (.40)		-.51 (.21)		-.52 (.41)
	<b>30</b>	-.47 (.40)	-.51 (.41)	-.46 (.34)	-.55 (.40)	-.52 (.22)	-.49 (.42)							
<b>Amplitude PPG V</b>	<b>Repos</b>		24	.42 (.72)	23	.48 (.95)	24	.53 (.62)	23	.69 (.57)	24	.45 (.36)	23	.44 (.70)
	<b>Score de réactivité</b>			-.61 (.42)		-.69 (.30)		-.50 (.40)		-.58 (.20)		-.26 (.72)		-.42 (.51)
	<b>Score de récupération</b>	<b>10</b>		-.61 (.42)		-.69 (.30)		-.50 (.40)		-.58 (.20)		-.26 (.72)		-.42 (.51)
		<b>20</b>		.22 (.72)		.26 (1.10)		-.07 (.56)		.09 (.62)		-.18 (.74)		-.04 (1.04)
	<b>30</b>	.09 (.68)	.30 (.81)	-.07 (.86)	.16 (.82)	-.29 (.78)	.07 (.85)							

Note. Exp. = groupe expérimental ; Plac. = groupe placebo. Méd. (EI) = médiane (écart interquartile). Repos = époque 20 repos ; score de réactivité = [(époque tâche – époque 20 repos) / époque 20 repos] ; score de récupération 10 = [(époque 10 récupération – époque tâche) / époque tâche] ; score de récupération 20 = [(époque 20 récupération – époque tâche) / époque tâche] ; score de récupération 30 = [(époque 30 récupération – époque tâche) / époque tâche]. Trois sujets du groupe expérimental et trois sujets du groupe placebo ont été exclus des analyses fréquentielles de la vmVFC (HFms<sup>2</sup> et lnHF).

#### 4.3.2. Équivalence des groupes

Des tests du Khi-deux d'indépendance ont été réalisés sur le genre, le tabagisme et le niveau d'éducation. En cas de violation des conditions d'application, nous avons appliqué la correction de continuité de Yates. L'estimation de la taille de l'effet a été donnée par le coefficient  $\phi$  ou par le  $V$  de Cramer (voir Table 6.1). Des tests de Student pour deux échantillons indépendants ont été réalisés sur l'âge, ainsi que sur les scores initiaux des questionnaires de type « état » obtenus en T1. Le test de Levene a été réalisé pour vérifier l'homogénéité des variances. En cas de violation des autres conditions d'application, nous avons réalisé des tests non paramétriques de Mann-Whitney. L'estimation de la taille de l'effet a été donnée par le  $d$  de Cohen (tests de Student) ou par le coefficient  $r$  (tests de Mann-Whitney) (voir Table 6.1). Les résultats non significatifs obtenus mettent en évidence une équivalence satisfaisante entre les deux groupes sur ces différentes variables (voir Table 7.8) et indiquent l'efficacité de la procédure de randomisation.

Table 7.8

Équivalence initiale (T1) entre le groupe expérimental et le groupe placebo

		Groupe Exp.		Groupe Plac.		Statistique	Taille d'effet	
		n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)			
Genre	Femme	19		18		$\chi^2 = .00$	$\phi = .01$	
	Homme	5		5				
Tabagisme	Oui	2		1		$\chi^2 = .00$	$\phi = .08$	
	Non	22		22				
Niveau éducation	Brevet / CAP	1		1		$\chi^2 = 3.37$	$V = .27$	
	Bac / Bac+3	11		15				
	Bac+5 / Bac+8	10		4				
	Retraite	2		3				
		n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)			
Age		24	35.00 (19.50)	23	28.00 (25.00)	$U = 329.50$ [-4.0, 13.0]	$r = .17$	
PANAS <sup>a</sup>		22	15.05 (8.46) <sup>b</sup>	23	17.48 (6.98) <sup>b</sup>	$t = -1.05$ [-7.1, 2.2]	$d = -.31$	
PSS	Détresse perçue	24	20.50 (5.62) <sup>b</sup>	23	17.90 (4.01) <sup>b</sup>	$t = 1.78$ [-0.3, 5.4]	$d = .52$	
	Capacité perçue à faire face	24	9.96 (3.25) <sup>b</sup>	23	8.78 (2.00) <sup>b</sup>	$t = 1.50$ [-0.4, 2.5]	$d = .43$	
STAI Y-A		24	37.00 (10.00)	23	32.00 (10.50)	$U = 347.00$ [-1.0, 8.0]	$r = .22$	
CES-D		24	16.50 (23.25)	23	9.00 (7.00)	$U = 359.00^\dagger$ [-1.0, 16.0]	$r = .26$	
SWLS		24	25.50 (8.50)	23	28.00 (8.50)	$U = 207.00$ [-6.0, 1.0]	$r = .22$	
CFS		24	22.40 (4.74) <sup>b</sup>	23	21.10 (4.92) <sup>b</sup>	$t = .88$ [-1.6, 4.1]	$d = .26$	
EVN		24	4.01 (1.53) <sup>b</sup>	23	4.45 (1.87) <sup>b</sup>	$t = -.88$ [-1.4, 0.6]	$d = -.26$	
RMSSD ms	Repos		24	32.76 (13.12)	23	36.26 (20.56)	$U = 238.00$ [-12.7, 4.7]	$r = .12$
	Score de réactivité			-.02 (.27)		-.06 (.26)	$U = 264.00$ [-0.1, 0.1]	$r = .04$
	Score de récupération	10		.15 (.34)		.06 (.22)	$U = 323.00$ [-0.1, 0.2]	$r = .15$
		20		.11 (.23)		.08 (.27)	$U = 302.00$ [-0.1, 0.2]	$r = .08$
		30		.07 (.21)		.09 (.29)	$U = 291.00$ [-0.1, 0.2]	$r = .05$
lnHF	Repos		21	6.17 (.97)	20	6.27 (.95)	$U = 162.00$ [-1.0, 0.2]	$r = .20$
	Score de réactivité			-.06 (.11)		-.01 (.07)	$U = 180.00$ [-0.1, 0.0]	$r = .12$
	Score de récupération	10		.08 (.09)		.03 (.08)	$U = 254.00$ [-0.0, 0.1]	$r = .18$
		20		.07 (.11)		.04 (.10)	$U = 251.00$ [-0.0, 0.1]	$r = .17$
		30		.06 (.09)		.02 (.07)	$U = 271.00$ [-0.0, 0.1]	$r = .25$
Fréquence RED / min	Repos		24	1.1 (.60)	23	1.1 (.75)	$U = 264.50$ [-0.1, 0.1]	$r = .04$
	Score de réactivité			1.20 (1.75)		1.41 (2.28)	$U = 253.00$ [-1.0, 0.6]	$r = .07$
	Score de récupération	10		-.59 (.28)		-.58 (.35)	$U = 295.00$ [-0.1, 0.1]	$r = .06$
		20		-.59 (.32)		-.61 (.36)	$U = 311.00$ [-0.1, 0.2]	$r = .11$
		30		-.47 (.40)		-.51 (.41)	$U = 322.00$ [-0.1, 0.2]	$r = .14$



Amplitude PPG V	Repos		24	.42 (.72)	23	.48 (.95)	$U = 241.00$ [-0.4, 0.2]	$r = .11$
	Score de réactivité			-.61 (.42)		-.69 (.30)	$U = 325.00$ [-0.1, 0.2]	$r = .15$
	Score de récupération	10	.12 (.51)	.31 (.99)	$U = 228.00$ [-0.6, 0.2]	$r = .15$		
		20	.22 (.72)	.26 (1.10)	$U = 262.00$ [-0.5, 0.4]	$r = .04$		
		30	.09 (.68)	.30 (.81)	$U = 253.00$ [-0.5, 0.3]	$r = .07$		

Note. Exp. = groupe expérimental ; Plac. = groupe placebo. Méd. (EI) = médiane (écart interquartile). Repos = époque 20 repos ; score de réactivité = [(époque tâche – époque 20 repos) / époque 20 repos] ; score de récupération 10 = [(époque 10 récupération – époque tâche) / époque tâche] ; score de récupération 20 = [(époque 20 récupération – époque tâche) / époque tâche] ; score de récupération 30 = [(époque 30 récupération – époque tâche) / époque tâche]. Trois sujets du groupe expérimental et trois sujets du groupe placebo ont été exclus des analyses fréquentielles de la vmVFC (lnHF). Les statistiques sont rapportées avec l'intervalle de confiance [IC] à 95%. †  $p < .10$ .

<sup>a</sup> Deux outliers ont été identifiés dans le groupe expérimental à la PANAS. Score de positivité = [score affects positifs – score affects négatifs].

<sup>b</sup> Moyenne (écart-type).

De plus, aucune différence significative quant à la compliance n'a été mise en évidence entre les groupes expérimental et placebo,  $U = 314.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-5.00, 30.00],  $r = .12$ . Le groupe expérimental avait pratiqué en moyenne 360 minutes ( $EI = 10.00$ ) de VFC-BFB sur les 24 jours ce qui ne différait pas du groupe placebo qui avait pratiqué 350 minutes ( $EI = 52.50$ ) de pseudo VFC-BFB sur les 24 jours.

#### 4.3.3. Effets du pseudo VFC-BFB – groupe placebo

##### . Mesures psychologiques

Dans le groupe placebo, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre la période contrôle et la période interventionnelle concernant le score de positivité (PANAS),  $t(22) = .99$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-1.02, 2.89],  $d = .21$ ; les niveaux de détresse perçue (PSS),  $t(22) = 1.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.92, 2.61],  $d = .21$ , et de capacité perçue à faire face (PSS),  $t(22) = -.44$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-1.11, .72],  $d = -.09$ ; le niveau d'anxiété (STAI Y-A),  $t(22) = .46$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-2.30, 3.63],  $d = .10$ ; de symptomatologie dépressive (CES-D),  $T = 126.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-4.50, 1.75],  $r = .08$ ; de satisfaction de vie (SWLS),  $T = 100.50$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-1.50, 1.00],  $r = .11$ ; de flexibilité du coping (CFS),  $t(22) = .55$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.89, 1.55],  $d = .12$ ; et d'efficacité perçue du coping (EVN),  $t(22) = -1.59$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-1.60, .21],  $d = -.33$ .

##### . Mesures physiologiques

##### i. Système parasympathique vagal

Au niveau tonique, aucune différence significative du RMSSD,  $T = 107.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-5.68, 1.92],  $r = .20$ ; et du lnHF,  $T = 75.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.30, .09],  $r = .25$ , n'a été mise en évidence entre la période contrôle et la période interventionnelle. Les mêmes résultats ont été observés pendant le module de réactivité pour le RMSSD,  $T = 178.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.03, .17],  $r = .25$ ; et le lnHF,  $T = 155.00$ ,  $p = .064$ , IC 95% [-.00, .06],  $r = .42$ . De plus, aucune différence du RMSSD et du lnHF n'a été reportée pendant la récupération à 10 minutes, respectivement,  $T = 79.00$ ,  $p = .075$ , IC 95% [-.14, .01],  $r = .37$ , et,  $T = 60.00$ ,  $p = .097$ , IC 95% [-.06, .01],  $r = .38$ ; à 20 minutes,  $T = 75.00$ ,  $p = .056$ , IC 95% [-.21, .00],  $r = .40$ ; et,  $T = 56.00$ ,  $p = .070$ , IC 95% [-.08, .00],  $r =$

.41; et à 30 minutes,  $T = 100.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.22, .06],  $r = .24$ , et,  $T = 57.00$ ,  $p = .076$ , IC 95% [-.08, .01],  $r = .40$ .

#### ii. Système sympathique cholinergique

La fréquence des RED n'était pas significativement différente entre la période contrôle et la période interventionnelle au repos,  $T = 76.50$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.12, .65],  $r = .19$ ; en réactivité,  $T = 177.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.42, .94],  $r = .25$ ; et en récupération à 10 minutes,  $T = 95.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.19, .00],  $r = .27$ ; à 20 minutes,  $T = 80.00$ ,  $p = .080$ , IC 95% [-.24, .01],  $r = .37$ ; et à 30 minutes,  $T = 78.00$ ,  $p = .070$ , IC 95% [-.26, .01],  $r = .38$ .

#### iii. Système sympathique adrénérergique

La composante pulsatile PPG n'était pas significativement différente entre les périodes contrôle et interventionnelle au repos,  $T = 163.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.15, .28],  $r = .16$ ; en réactivité,  $T = 87.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.25, .03],  $r = .32$ ; et en récupération à 10 minutes,  $T = 134.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.54, .43],  $r = .03$ ; à 20 minutes,  $T = 142.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.46, .41],  $r = .03$ ; et à 30 minutes,  $T = 161.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.18, .40],  $r = .15$ .

#### 4.3.4. Effets du VFC-BFB – groupe expérimental

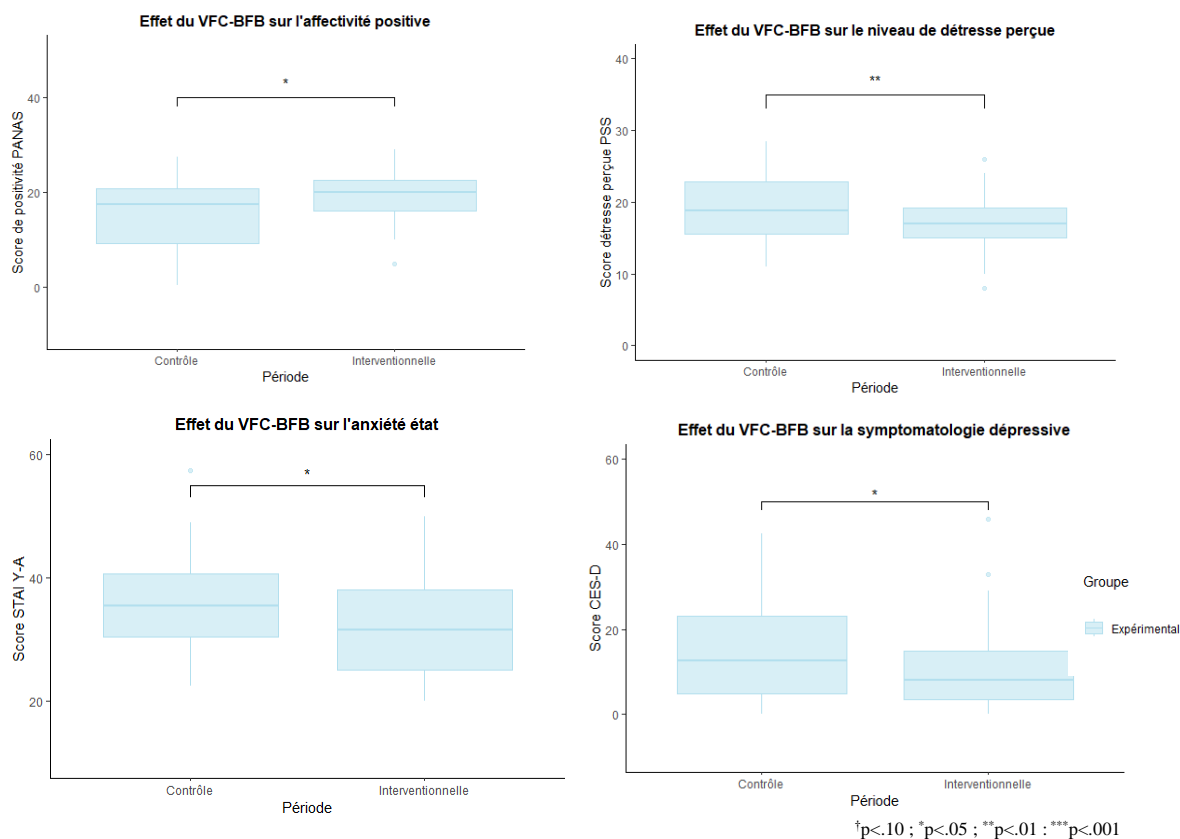
##### . Mesures psychologiques

Une augmentation significative du score de positivité (PANAS) a été mise en évidence après la période interventionnelle comparativement à la période contrôle,  $t(21) = -2.80$ ,  $p = .011$ , IC 95% [-5.95, -.87],  $d = -.60$ . Deux sujets ont été retirés des analyses concernant le score de positivité car ils ont été identifiés comme des outliers. De plus, des diminutions significatives des niveaux de détresse perçue (PSS),  $t(23) = 3.18$ ,  $p = .004$ ,  $p_{adj} < .05^{22}$ , IC 95% [.83, 3.92],  $d = .65$ , d'anxiété (STAI Y-A),  $t(23) = 2.48$ ,  $p = .021$ , IC 95% [.65, 7.14],  $d = .51$ ; et de symptomatologie dépressive (CES-D),  $T = 179.50$ ,  $p = .027$ , IC 95% [.75, 11.00],  $r = .47$ , ont été observées (voir Figure 7.20). Aucune différence significative n'a été observée sur la capacité perçue à faire face (PSS),  $t(23) = 2.16$ ,  $p = .041$ ,  $p_{adj} = ns$ , IC 95% [.04, 1.83],  $d = .44$ ; le niveau de satisfaction de vie (SWLS),  $T = 85.00$ ,  $p = .065$ , IC 95% [-3.00, .00],  $r = .38$ ; la flexibilité du coping (CFS),  $t(23) = 1.13$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.57, 1.95],  $d = .23$ ; et l'efficacité perçue du coping (EVN),  $t(23) = -1.61$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-1.45, .18],  $d = -.33$ .

<sup>22</sup> Pour rappel, les questionnaires comprenant des sous-scores, les valeurs de p significatives ont été corrigées avec la méthode de Bonferroni ( $p_{adj}$ ).

Figure 7.20

Effets du VFC-BFB sur l'affectivité positive, le niveau de détresse perçue, l'anxiété état et la symptomatologie dépressive



Note. Score de positivité = [score affects positifs – score affects négatifs].

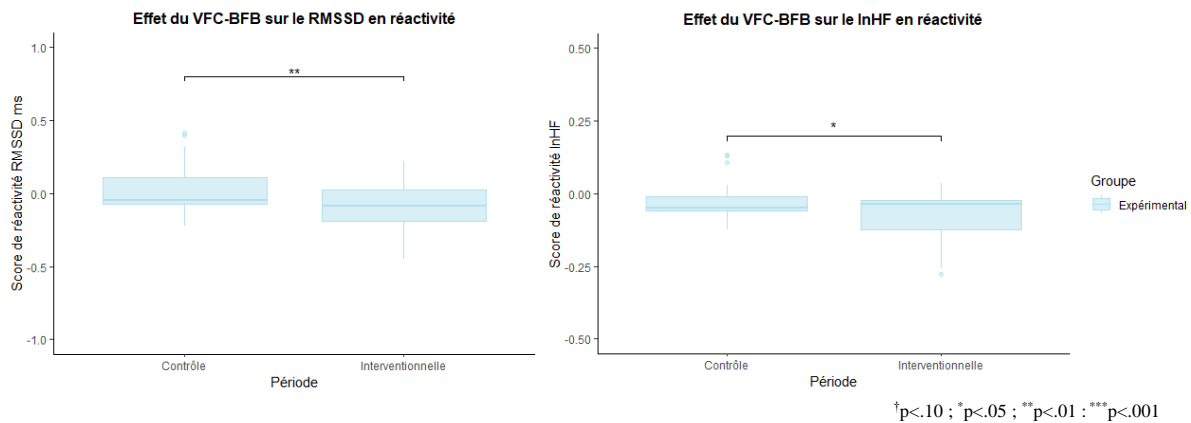
## Mesures physiologiques

### i. Système parasympathique vagal

Au niveau tonique, aucune différence significative du RMSSD n'a été mise en évidence entre la période contrôle et la période interventionnelle,  $T = 114.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-5.30, 1.29],  $r = .21$ . Les mêmes résultats ont été obtenus pour le lnHF de repos,  $T = 131.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.18, .27],  $r = .12$ . En revanche, au niveau phasique, des diminutions significatives des scores de réactivité du RMSSD,  $T = 246.00$ ,  $p = .005$ , IC 95% [.03, .18],  $r = .56$ , et du lnHF,  $T = 187.00$ ,  $p = .011$ , IC 95% [.01, .10],  $r = .54$ , ont été observées (voir Figure 7.21). Pour ce qui est de la récupération, aucune différence du RMSSD n'a été mise en évidence à 10 minutes,  $T = 84.00$ ,  $p = .060$ , IC 95% [-.21, .00],  $r = .38$ ; et à 20 minutes,  $T = 90.00$ ,  $p = .089$ , IC 95% [-.16, .02],  $r = .35$ . En revanche, à l'issue de la période interventionnelle une augmentation plus importante du RMSSD été observée à 30 minutes,  $T = 57.00$ ,  $p = .007$ , IC 95% [-.24, -.04],  $r = .54$  (voir Figure 7.22). De plus, une augmentation plus importante du lnHF a été observée à 10 minutes,  $T = 59.00$ ,  $p = .050$ , IC 95% [-.11, .00],  $r = .43$ ; à 20 minutes,  $T = 23.00$ ,  $p < .001$ , IC 95% [-.11, -.02],  $r = .70$ ; et à 30 minutes,  $T = 35.00$ ,  $p = .004$ , IC 95% [-.13, -.02],  $r = .61$  (voir Figure 7.22).

Figure 7.21

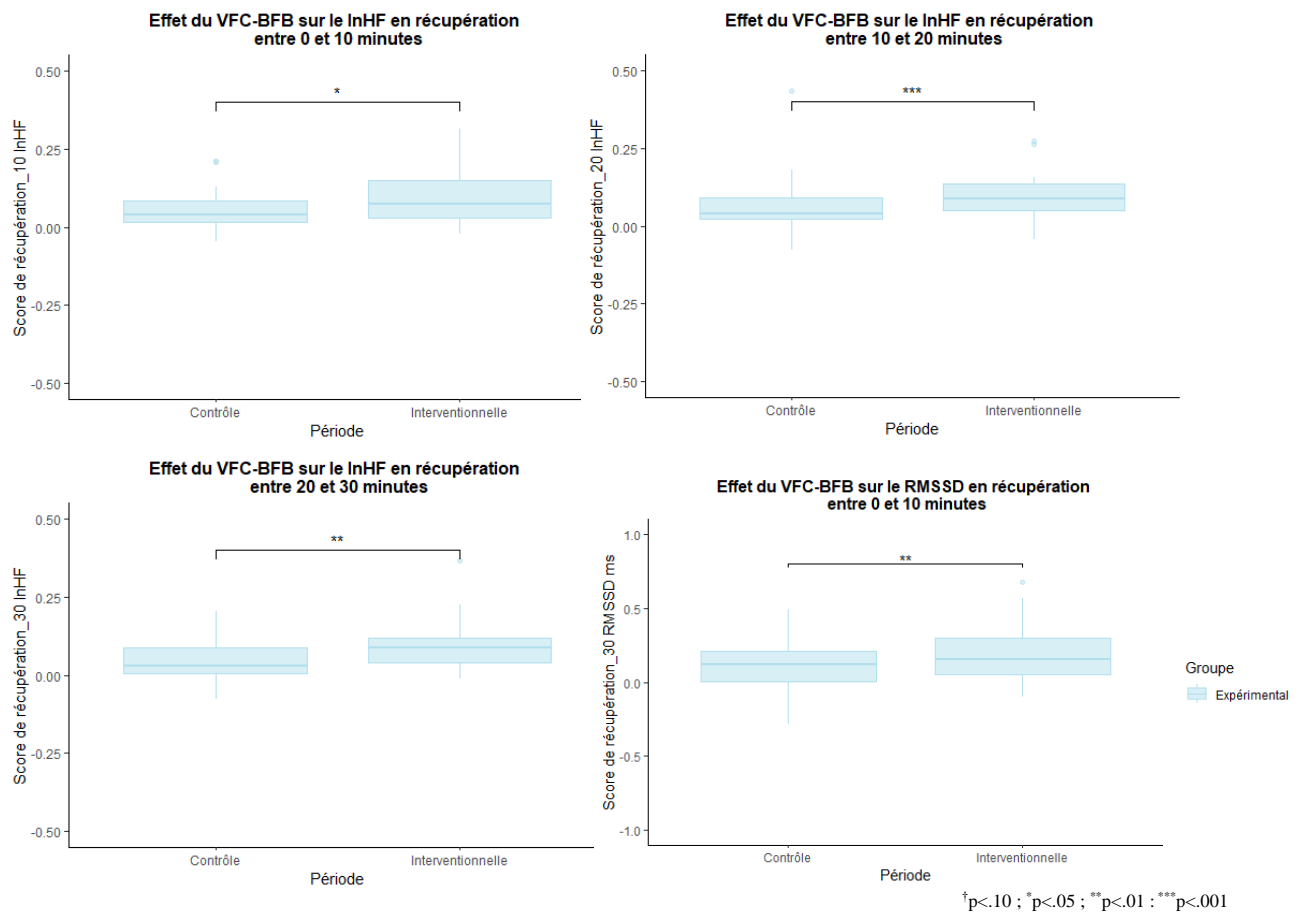
Effets du VFC-BFB sur le retrait vagal



Note. Score de réactivité = [(époque tâche – époque 20 repos) / époque 20 repos]. Plus le score de réactivité est bas, plus le retrait vagal est fort pendant la tâche.

Figure 7.22

Effets du VFC-BFB sur le rebond vagal



Note. Score de récupération 10 = [(époque 10 récupération – époque tâche) / époque tâche] ; score de récupération 20 = [(époque 20 récupération – époque tâche) / époque tâche] ; score de récupération 30 = [(époque 30 récupération – époque tâche) / époque tâche]. Plus le score de récupération est élevé, plus le rebond vagal est fort en récupération après la tâche.

## ii. Système sympathique cholinergique

La fréquence des RED au repos n'était pas significativement différente entre la période contrôle et la période interventionnelle,  $T = 89.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.40, .35],  $r = .18$ . Les mêmes résultats ont été observés dans les modules de réactivité,  $T = 154.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.49, .57],  $r = .02$ ; et de récupération à 10 minutes,  $T = 144.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.08, .08],  $r = .03$ ; 20 minutes,  $T = 162.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.09, .08],  $r = .07$ ; et 30 minutes,  $T = 176.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.06, .13],  $r = .15$ .

## iii. Système sympathique adrénérgique

La composante pulsatile PPG n'était pas significativement différente entre les périodes contrôle et interventionnelle au repos,  $T = 157.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.14, .19],  $r = .04$ ; et en réactivité,  $T = 85.00$ ,  $p = .065$ , IC 95% [-.44, .01],  $r = .38$ . Toutefois, une diminution significative de l'amplitude PPG a été observée après la période interventionnelle comparativement à la période contrôle dans les dix premières minutes du module de récupération,  $T = 223.00$ ,  $p = .037$ , IC 95% [.07, .52],  $r = .43$ ; mais qui ne persistait pas à 20 minutes,  $T = 187.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.18, .50],  $r = .22$ ; et ni à 30 minutes,  $T = 204.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.13, .56],  $r = .31$ .

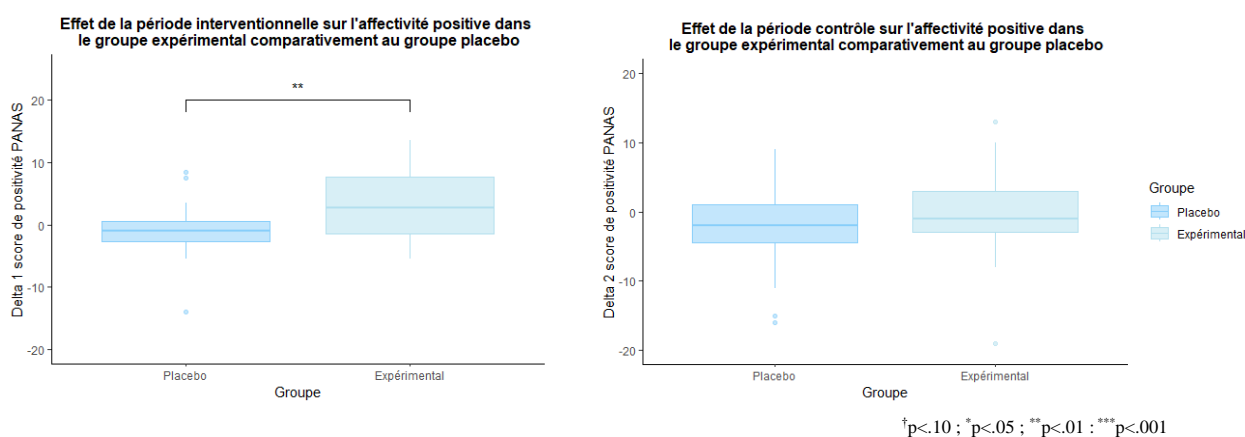
## 4.3.5. Effets du VFC-BFB comparativement à l'effet du pseudo VFC-BFB - groupe expérimental vs. groupe placebo

## . Mesures psychologiques

Deux sujets ont été retirés des analyses car ils ont été identifiés comme des outliers. Une augmentation plus importante du score de positivité (PANAS) a été observée dans le groupe expérimental comparativement au groupe placebo,  $t(43) = 2.83$ ,  $p = .007$ , IC 95% [1.25, 7.44],  $d = .84$  (delta 1). Aucune différence n'a été mise en évidence entre les deux groupes concernant l'évolution du score de positivité au cours de la période contrôle,  $t(43) = 1.25$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-1.70, 7.23],  $d = .37$  (delta 2) (voir Figure 7.23).

Figure 7.23

Effets des périodes interventionnelle et contrôle sur l'affectivité positive dans le groupe expérimental comparativement au groupe placebo

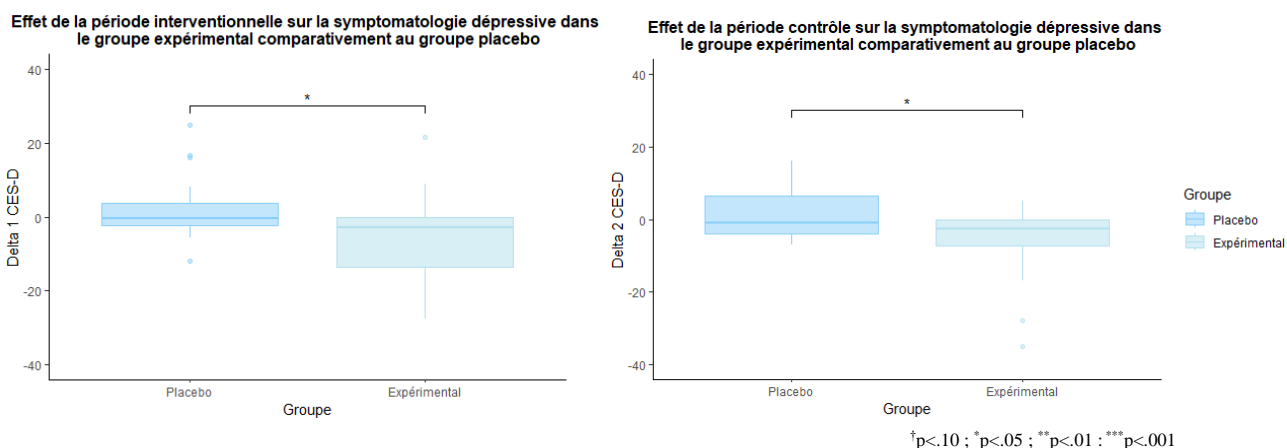


Note. Le delta 1 score de positivité PANAS a été calculé comme suit :  $[T3 - ((T1 + T2) / 2)]$ . Le delta 2 score de positivité PANAS a été calculé comme suit :  $[T2 - T1]$ . Score de positivité = [score affects positifs - score affects négatifs].

Le groupe expérimental présentait également une diminution plus importante de la symptomatologie dépressive (CES-D),  $U = 167.50$ ,  $p = .021$ , IC 95% [-13.00, -.50],  $r = .34$  (delta 1); mais une diminution significative était déjà aussi observée dans ce groupe après la période contrôle,  $U = 182.00$ ,  $p = .046$ , IC 95% [-10.00, -.00],  $r = .29$  (delta 2) (voir Figure 7.24).

**Figure 7.24**

*Effets des périodes interventionnelle et contrôle sur la symptomatologie dépressive dans le groupe expérimental comparativement au groupe placebo*



*Note.* Le delta 1 CES-D a été calculé comme suit :  $[T3 - ((T1 + T2) / 2)]$ . Le delta 2 CES-D a été calculé comme suit :  $[T2 - T1]$ .

Concernant le niveau de détresse perçue (PSS), aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes après la période interventionnelle,  $t(45) = -1.35$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-3.80, .75],  $d = -.39$  (delta 1), et après la période contrôle,  $t(45) = -.86$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-3.62, 1.45],  $d = -.25$  (delta 2). Les mêmes résultats ont été observés pour la capacité perçue à faire face (PSS),  $t(45) = -1.83$ ,  $p = .074$ , IC 95% [-2.38, .11],  $d = -.53$  (delta 1), et,  $t(45) = -.12$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-1.59, 1.41],  $d = -.04$  (delta 2); le niveau d'anxiété état (STAI Y-A),  $U = 205.5$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-7.50, 1.00],  $r = .22$  (delta 1), et,  $U = 208.50$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-10.00, 1.00],  $r = .21$  (delta 2); le niveau de satisfaction de vie (SWLS),  $t(45) = 1.39$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-1.11, 2.96],  $d = .27$  (delta 2); la flexibilité du coping (CFS),  $t(45) = -.43$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-2.07, 1.35],  $d = -.12$  (delta 1), et,  $t(45) = .26$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-1.58, 2.04],  $d = .07$  (delta 2); et l'efficacité perçue du coping (EVN),  $t(45) = -.10$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-1.24, 1.13],  $d = -.03$  (delta 1), et,  $t(45) = -.85$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-1.75, .71],  $d = -.25$  (delta 2).

## Mesures physiologiques

### i. Système parasympathique vagal

Au niveau tonique, aucune différence significative du RMSSD de repos n'a été mise en évidence entre les groupes après la période interventionnelle,  $U = 268.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-4.68, 4.37],  $r = .02$  (delta 1), et après la période contrôle,  $U = 335.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-2.40, 10.28],  $r = .18$  (delta 2). Les mêmes résultats ont été observés pour le lnHF de repos,  $U = 172.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.43, .14],  $r = .15$  (delta 1), et,  $U = 240.00$ ,  $p = ns$ ,

IC 95% [-.22, .59],  $r = .12$  (delta 2). De plus, au niveau phasique, aucune différence significative du RMSSD de réactivité n'a été mise en évidence entre les groupes après la période interventionnelle,  $U = 243.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.18, .08],  $r = .10$  (delta 1), et après la période contrôle,  $U = 346.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.03, .22],  $r = .22$  (delta 2); tout comme le lnHF de réactivité,  $U = 173.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.08, .03],  $r = .15$  (delta 1), et,  $U = 280.00$ ,  $p = .070$ , IC 95% [-.00, .11],  $r = .29$  (delta 2). Les mêmes résultats ont été observés pour le RMSSD de récupération à 10 minutes,  $U = 293.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.10, .15],  $r = .05$  (delta 1), et,  $U = 208.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.32, .04],  $r = .21$  (delta 2); à 20 minutes,  $U = 263.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.15, .11],  $r = .04$  (delta 1), et,  $U = 246.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.23, .11],  $r = .09$  (delta 2); et à 30 minutes,  $U = 321.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.08, .23],  $r = .14$ , (delta 1), et,  $U = 209.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.26, .03],  $r = .21$  (delta 2). Concernant le lnHF, les mêmes résultats sont retrouvés pour le lnHF de récupération à 10 minutes,  $U = 217.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.04, .06],  $r = .03$  (delta 1), et,  $U = 148.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.13, .02],  $r = .25$  (delta 2); et à 20 minutes,  $U = 243.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.04, .07],  $r = .13$  (delta 1), et,  $U = 151.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.13, .02],  $r = .24$  (delta 2). En revanche, une différence significative entre les groupes a été observée après la période contrôle concernant le score de récupération à 30 minutes,  $U = 122.00$ ,  $p = .021$ , IC 95% [-.14, -.02],  $r = .36$  (delta 2), alors qu'aucune différence n'était observée après la période interventionnelle,  $U = 254.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.03, .09],  $r = .18$  (delta 1).

#### ii. Système sympathique cholinergique

Concernant la fréquence des RED de repos, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes après la période interventionnelle,  $U = 275.50$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.10, .15],  $r = .00$  (delta 1) et après la période contrôle,  $U = 303.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.20, .30],  $r = .09$  (delta 2). Les mêmes résultats ont été observés pour la fréquence des RED de réactivité,  $U = 319.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.49, 1.15],  $r = .13$  (delta 1), et,  $U = 273.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.85, .95],  $r = .01$  (delta 2); de récupération à 10 minutes,  $U = 242.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.22, .07],  $r = .11$  (delta 1), et,  $U = 304.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.10, .20],  $r = .09$  (delta 2); à 20 minutes,  $U = 200.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.26, .02],  $r = .24$  (delta 1), et,  $U = 265.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.16, .18],  $r = .03$  (delta 2); et à 30 minutes,  $U = 185.00$ ,  $p = .054$ , IC 95% [-.32, .01],  $r = .28$  (delta 1), et,  $U = 254.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.20, .16],  $r = .07$  (delta 2).

#### iii. Système sympathique adrénérgique

Concernant l'amplitude PPG de repos, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes après la période interventionnelle,  $U = 300.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.21, .29],  $r = .07$  (delta 1) et après la période contrôle,  $U = 308.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.17, .32],  $r = .10$  (delta 2). Les mêmes résultats ont été observés pour l'amplitude PPG de réactivité,  $U = 319.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.15, .31],  $r = .13$  (delta 1), et,  $U = 249.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.20, .16],  $r = .08$  (delta 2); de récupération à 10 minutes,  $U = 222.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.78, .24],  $r = .17$  (delta 1), et,  $U = 319.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.24, .67],  $r = .13$  (delta 2); à 20 minutes,  $U = 257.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.66, .37],  $r = .06$  (delta 1), et,  $U = 265.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.48, .51],  $r = .03$  (delta 2); et à 30 minutes,  $U = 233.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.57, .24],  $r = .13$  (delta 1), et,  $U = 269.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.55, .50],  $r = .02$  (delta 2).



## Résumé des résultats

### ⇒ Effets psychologiques

Groupe placebo : Le pseudo VFC-BFB n'avait aucun effet observable sur l'état émotionnel, le coping et la satisfaction de vie après la période interventionnelle comparativement à la période contrôle.

Groupe expérimental : Le VFC-BFB avait un effet significatif sur l'état émotionnel, mais pas sur le coping et la satisfaction de vie. Une augmentation du score de positivité (PANAS) a été observée après la période interventionnelle comparativement à la période contrôle. Associée à cela, une diminution des niveaux de détresse perçue (PSS) et d'anxiété (STAI Y-A), ainsi qu'une diminution de la symptomatologie dépressive (CES-D) ont été observées après la période interventionnelle comparativement à la période contrôle. Aucune différence significative n'a été observée sur les autres variables.

### Groupe expérimental vs. placebo :

Un effet significativement supérieur du VFC-BFB comparativement au pseudo VFC-BFB a été observé sur l'état émotionnel, mais pas sur le coping et la satisfaction de vie. En particulier, une augmentation nettement plus importante du score de positivité (PANAS) a été observée dans le groupe expérimental comparativement au groupe placebo après la période interventionnelle, ce qui n'était pas observé après la période contrôle. De la même manière, une diminution plus importante de la symptomatologie dépressive (CES-D) a été observée dans le groupe expérimental comparativement au groupe placebo après la période interventionnelle, bien qu'une diminution de la symptomatologie dépressive était déjà observée après la période contrôle. Aucune autre différence quant aux mesures psychologiques n'a été observée.

### ⇒ Effets physiologiques

Groupe placebo : Le pseudo VFC-BFB n'avait aucun effet observable sur le SNA tonique et phasique après la période interventionnelle comparativement à la période contrôle.

Groupe expérimental : Le VFC-BFB n'avait aucun effet observable sur le SNA tonique (au repos), mais avait un effet significatif sur le SNA phasique (flexibilité) après la période interventionnelle comparativement à la période contrôle. Le résultat le plus significatif concernait une forte diminution du RMSSD et du lnHF pendant la tâche de charge mentale après la période interventionnelle en comparaison de la période contrôle ainsi qu'une plus forte augmentation du lnHF en récupération observable dès 10 minutes et s'accroissant à 20 et à 30 minutes. En revanche, aucun effet n'était objectivé pour la fréquence des RED et l'amplitude PPG.

### Groupe expérimental vs. placebo :

Aucun effet significativement supérieur du VFC-BFB comparativement au pseudo VFC-BFB n'a été observé sur le tonus vagal, le retrait vagal et le rebond vagal (RMSSD, lnHF). De la même manière, aucun effet significativement supérieur du VFC-BFB en comparaison du placebo n'était constaté au niveau des indices d'AED et PPG, en réactivité et en récupération.

#### 4.4. Discussion

Cette étude avait pour objectif de valider empiriquement les effets psychologiques et physiologiques de la technique de VFC-BFB en population générale.

##### 4.4.1. Effets psychologiques

Un résultat majeur de la présente étude est la validation empirique de l'effet psychologique du VFC-BFB en population générale, ceci contre une condition contrôle active (*i.e.*, groupe placebo) et contre une condition contrôle inactive (*i.e.*, période contrôle). Conformément à nos hypothèses, la pratique de cette méthode pendant 24 jours a permis d'améliorer l'affectivité positive et de diminuer la symptomatologie dépressive par rapport à la technique de pseudo VFC-BFB. Une augmentation nettement plus importante du score de positivité (PANAS) associée à une plus forte diminution du score de symptomatologie dépressive (CES-D) ont été observées dans le groupe expérimental comparativement au groupe placebo. Le VFC-BFB a permis de réduire la détresse psychologique, ceci en accord avec la littérature. En effet, plusieurs méta-analyses ont souligné une réduction significative de la dépression (Fernández-Alvarez *et al.*, 2022; Pizzoli *et al.*, 2021) et plus généralement des états émotionnels négatifs (Lehrer, Kaur, *et al.*, 2020) grâce à cette méthode. De plus, nos résultats répliquent ceux d'une précédente étude menée auprès de patients cérébrolésés dans laquelle nous avons déjà observé une plus forte augmentation de l'affectivité positive (PANAS) après un entraînement de 24 jours (3x5 minutes par jour) d'une technique de respiration à 6 CPM par rapport à une technique placebo (Minjoz, Ottaviani, *et al.*, 2023). Nous signalons toutefois que les résultats concernant la CES-D doivent être interprétés prudemment puisqu'une plus grande diminution de la symptomatologie dépressive a également été observée pendant la période contrôle dans le groupe expérimental, ceci comparativement au groupe placebo. La raison de cette diminution n'est pas claire, ce d'autant plus que les événements de vie positifs ont été contrôlés au début de chacune des visites afin d'exclure les sujets qui auraient été exposés à des événements particulièrement marquants ayant pu impacter leur fonctionnement psychologique. Un point cependant important à souligner est que, dans le groupe expérimental, une diminution plus forte de la symptomatologie dépressive a été mise en évidence pendant la période interventionnelle comparativement à la période contrôle. Or, une telle diminution n'était pas observée dans le groupe placebo, ceci en faveur d'un effet du VFC-BFB sur la réduction des symptômes de dépression.

Malgré des résultats prometteurs en termes d'efficacité clinique, nous mentionnons toutefois que nous n'avons pas retrouvé d'effet du VFC-BFB significativement supérieur à l'effet placebo concernant la réduction des états d'anxiété et de stress perçu, de coping et de satisfaction de vie. Nos résultats sont globalement contraires à la littérature, ce d'autant plus concernant l'anxiété et le stress perçu puisque des études estiment que les effets de la technique les plus puissants sont sur les troubles anxio-dépressifs (pour méta-analyse, Lehrer, Kaur, *et al.*, 2020). Plusieurs méta-analyses ont en effet révélé une réduction significative des niveaux d'anxiété et de stress perçu mesurés avant et après une intervention par VFC-BFB, et ce comparativement à un groupe contrôle (Goessl *et al.*, 2017; Lehrer, Kaur, *et al.*, 2020). Ces résultats pourraient être interprétés au regard du modèle théorique récent de Weerdmeester et collaborateurs (2020) proposant des lignes directrices pour augmenter la probabilité de résultats positifs des interventions par BFB (*e.g.*, VFC-BFB, neurofeedback) dans la régulation de l'anxiété. En particulier, les auteurs proposent que le sentiment d'auto-efficacité, le locus de contrôle et la tendance à évaluer la situation comme une menace ou un défi influencent l'efficacité clinique de ces techniques. Dans cette perspective, il est possible que le logiciel de VFC-BFB n'était pas assez centré sur l'utilisateur pour les aider à se réguler d'une

manière plus engageante, personnelle et significative pour eux. Ces derniers éléments supportent d'ailleurs la nécessité d'une approche individualisée afin de maximiser l'efficacité thérapeutique du VFC-BFB (voir chapitre 4, partie 4.2). Une autre explication plausible est que l'effet du VFC-BFB n'est pas significativement supérieur à l'effet placebo sur ces variables. En effet, la majorité des travaux empiriques inclus dans les méta-analyses n'ont pas testé le VFC-BFB contre une condition contrôle active (*i.e.*, placebo). Un résultat toutefois intéressant dans notre étude est la diminution significative de l'anxiété et du stress perçu après avoir pratiqué 24 jours de VFC-BFB en comparaison à la période contrôle. Ces observations suggèrent un effet partiel du VFC-BFB sur l'anxiété et le stress perçu, ce d'autant plus que cela n'était pas observé après avoir pratiqué 24 jours de pseudo VFC-BFB. Des contributions empiriques supplémentaires sont donc nécessaires afin d'étayer les résultats actuels, en particulier quant à la plus grande efficacité du VFC-BFB contre placebo.

Pris ensemble, nos résultats constituent ainsi des arguments supplémentaires pour soutenir l'efficacité de la méthode de VFC-BFB. La force de cette étude est que nous répondons au biais méthodologique identifié dans la méta-analyse de Sparacio et collaborateurs (2021) c'est-à-dire un manque d'évaluation du VFC-BFB contre placebo. Nous validons expérimentalement l'efficacité clinique du VFC-BFB, ceci en contrôlant la bonne observance dans les deux groupes, expérimental et placebo. Cette intervention non médicamenteuse constitue donc une méthode puissante dans la prise en charge de certains déficits cognitivo-émotionnels en population générale.

#### 4.4.2. Effets physiologiques

Nos résultats quant à l'efficacité physiologique du VFC-BFB sont plus mitigés. De fait, aucun effet significativement supérieur du VFC-BFB comparativement au pseudo VFC-BFB n'a été observé ni sur l'activité parasympathique vagale, ni sur l'activité sympathique (cholinergique et adrénergique), ceci aux niveaux tonique et phasique.

Nos résultats ne sont pas en adéquation avec nos hypothèses et des travaux antérieurs corroborant des effets périphériques positifs du VFC-BFB dans des populations non cliniques (voir chapitre 4, partie 2.1). Des résultats indiquent une augmentation significative de la vmVFC au repos après une intervention de plusieurs séances de VFC-BFB (Jester *et al.*, 2019; Kudo *et al.*, 2014; pour revue, Lehrer, 2022; Schumann *et al.*, 2021) ou après des exercices de respiration à 6 CPM (pour méta-analyse, Laborde, Allen, Borges, Dosseville, *et al.*, 2022). Néanmoins, malgré une utilisation croissante du VFC-BFB en tant que méthode de stimulation vagale, des résultats plutôt inconsistants sont mis en évidence au travers de la littérature concernant son efficacité autonome (pour méta-analyse, Pagaduan *et al.*, 2022; pour revue, Wheat & Larkin, 2010). Une étude menée chez 221 sujets sains n'a pas rapporté d'augmentation significative de la vmVFC au repos après trois et six mois de pratique (Bornemann *et al.*, 2019). Les mêmes constats étaient indiqués après huit semaines d'entraînement (Schumann *et al.*, 2019). De même, dans une étude que nous avons réalisé auprès de patients cérébrolésés, alors que la pratique s'accompagnait d'effets cognitivo-émotionnels significatifs, nous n'avons pas observé d'effets physiologiques (RMSSD, HF) d'un exercice de respiration contrôlée (6 CPM) contre placebo après 24 jours de pratique (Minjoo, Ottaviani, *et al.*, 2023). Une des forces de notre étude est qu'elle évaluait également l'effet du VFC-BFB sur le système sympathique, ce qui est rarement réalisé dans ce type de protocole. A notre connaissance, une étude a démontré une diminution de l'AED tonique après cinq semaines d'intervention (Munafò *et al.*, 2016), mais ne mesurait pas l'AED phasique tel que nous l'avons réalisé dans nos travaux. Finalement, nos résultats ne sont pas complètement

inconsistants avec des conclusions antérieures. Ceux-ci sont d'autant plus intéressants que notre étude a comparé la technique de VFC-BFB à une technique placebo ce qui répond, pour rappel, à l'une des premières limites identifiées par certains chercheurs dans les études préexistantes (pour méta-analyse, Lehrer, Kaur, *et al.*, 2020 ; Thibault & Raz, 2017). Dans ce cadre, la même méthodologie que celle visant à valider les effets d'une molécule pharmacologique a été appliquée. La technique de pseudo VFC-BFB a été créée de manière à mimer la technique de référence, mais en ne permettant pas à l'individu de respirer à sa fréquence de résonance. L'objectif était de ne faire varier que le mécanisme d'action sur lequel repose théoriquement la méthode de VFC-BFB (voir chapitre 4, partie 1.2).

En outre, compte tenu de la grande hétérogénéité des résultats rapportés dans la littérature concernant l'efficacité du VFC-BFB sur le SNA et en sachant que cette méthode visait à renforcer la flexibilité vagale parasympathique (pour revues, Lehrer, 2013, 2022; Lehrer *et al.*, 2006; Lehrer & Gevirtz, 2014; Song & Lehrer, 2003; Vaschillo *et al.*, 2002, 2006), nous avons supposé que des mesures dans lesquelles une mobilisation du SNA était nécessaire pourraient être plus sensibles afin d'objectiver des effets du VFC-BFB sur la vmVFC. Cette perspective apparaît désormais d'autant plus intéressante dans la mesure où aucun effet du VFC-BFB n'était objectivable sur nos indicateurs autonomiques mesurés au repos. Néanmoins, contrairement à nos hypothèses, des mesures de la flexibilité autonome n'étaient pas plus sensibles pour révéler des effets physiologiques du VFC-BFB. Nous n'avons pas constaté d'effet significatif du VFC-BFB sur les indices sympatho-vagaux en réactivité et en récupération à une situation de stress mental, ceci comparativement au pseudo VFC-BFB. Globalement, ces résultats ne vont pas dans le sens des quelques travaux antérieurs. De fait, une pratique du VFC-BFB avait atténué le retrait vagal et renforcé le rebond vagal de patients souffrant de pathologies coronariennes (I.-M. Lin *et al.*, 2022; Nolan *et al.*, 2005). D'autres données chez les sujets sains suggèrent le même effet du VFC-BFB sur la réactivité vagale pendant une tâche de stress mental (Prinsloo *et al.*, 2013; Whited *et al.*, 2014). Un résultat de notre étude toutefois important à souligner est que le retrait vagal et le rebond vagal étaient intensifiés après la période interventionnelle en comparaison de la période contrôle, ceci uniquement dans le groupe expérimental. Ces derniers éléments questionnent un potentiel effet du VFC-BFB sur la réactivité autonome. Les résultats actuels encouragent dès lors à évaluer de manière plus systématique les effets du VFC-BFB sur la flexibilité autonome, ce d'autant plus que le pattern de réactivité vagale observé dans la présente étude n'était pas analogue à celui rapporté précédemment (Prinsloo *et al.*, 2013; Whited *et al.*, 2014).

Par ailleurs, à la lumière des éléments développés dans le quatrième chapitre, le VFC-BFB module le fonctionnement cérébral central grâce à son influence sur le système parasympathique vagal. En particulier, cette méthode permet d'augmenter l'entrée afférente vagale au niveau du NTS du RAC contribuant ainsi à des effets centraux en termes de régulation cognitivo-émotionnelle associés à une meilleure intégration SNA-SNC (McCarty & Shaffer, 2015; McCarty & Zayas, 2014). Les effets centraux sont ensuite reflétés dans l'activité des efférences vagales au niveau de la vmVFC (R. Smith *et al.*, 2017). Au vu de ces contributions, il est attendu que les effets psychologiques observés dans notre étude soient associés à des effets physiologiques notamment au niveau de la vmVFC. Or, dans notre étude, les effets cliniques n'étaient pas associés à des changements significatifs de la vmVFC. Si ce résultat peut paraître surprenant, il converge avec d'autres études empiriques qui n'ont pas obtenu de différences significatives de la vmVFC alors que des améliorations cliniques étaient observées (Beer *et al.*, 2017; Xing *et al.*, 2017). Nous répliquons également nos résultats précédents issus d'une population de patients cérébrolésés (Minjoo, Ottaviani, *et al.*, 2023). Une explication plausible de ces observations est que les effets sur

la vmVFC sont différés par rapport aux effets centraux. Les effets *bottom-up* seraient plus facilement détectables que les effets *top-down*. Cette hypothèse est étayée par des travaux récents révélant une amélioration significative de la vmVFC à partir de trois mois de stimulation invasive continue du nerf vague (Bonaz *et al.*, 2016). Dans notre étude, l'amélioration des états affectifs après 24 jours de VFC-BFB mais pas de la vmVFC soutient que la durée interventionnelle était trop courte pour moduler profondément les états physiologiques (afférences), mais suffisante pour réduire progressivement les états émotionnels négatifs. En outre, ces observations n'invalident pas nécessairement l'efficacité physiologique du VFC-BFB. En effet, la stimulation des afférences vagales est la voie mécanistique principale afin de justifier des effets centraux des techniques de VFC-BFB (voir chapitre 4, partie 1.2.2) et pour rappel le nerf vague contient 80 % de fibres afférentes (Agostoni *et al.*, 1957; pour revue, Hermanowicz, 2007, pour chapitre, Nolte & Sundsten, 2009). Or, nos travaux ne mesuraient pas les afférences vagales. Le VFC-BFB a donc possiblement modulé le fonctionnement autonome, sans que nous puissions le mesurer. En faveur de ces éléments, des études ont observé une augmentation des potentiels évoqués cardiaques (marqueur des afférences du SNA dérivé de l'EEG) après des exercices de VFC-BFB (W.-L. Huang *et al.*, 2017; MacKinnon *et al.*, 2013; J. Pagaduan, 2021). Il serait donc intéressant pour de prochains travaux de mesurer les potentiels évoqués cardiaques après 24 jours de VFC-BFB, ceci afin de mieux comprendre les voies mécanistiques de l'efficacité du VFC-BFB. D'autres interprétations possibles du fait que les effets cliniques n'étaient pas accompagnés d'effets physiologiques sont que la méthode influençait d'autres processus physiologiques non mesurés (*e.g.*, anti-inflammatoires, endocriniens) (Herhaus *et al.*, 2022; Robinson *et al.*, 2023) ou stimulait certaines zones cérébrales via la respiration nasale (pour revue, Zaccaro *et al.*, 2018).

Finalement, les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'apprécier convenablement l'efficacité physiologique du VFC-BFB, c'est pourquoi des recherches expérimentales supplémentaires sont indispensables. Celles-ci devront valider cette intervention non médicamenteuse en se basant sur la preuve scientifique. Concernant notre étude, nous n'excluons pas la possibilité de résultats biaisés dans la mesure où nous ne serions pas capables de mesurer précisément les afférences vagales au travers de la mesure de la vmVFC (Marmorstein *et al.*, 2021). Des auteurs suggèrent également de mesurer la cohérence physiologique (*i.e.*, à quel point les oscillations cardiaques liées au baroréflexe et à l'ASR se couplent fréquemment) plutôt que la VFC pour évaluer les effets physiologiques du VFC-BFB (Mejía-Mejía *et al.*, 2018). De plus, la difficulté à mettre en évidence une efficacité physiologique significative du VFC-BFB en population générale est à mettre en regard du constat de Bates et collaborateurs (2022) qui signalent que ces effets sont généralement plus facilement détectables dans des populations cliniques. Cela pourrait renvoyer d'ailleurs à la question de la prise en considération des variabilités inter-individuelles afin de maximiser les effets d'une intervention. Il est possible que les populations cliniques, plus « vulnérables », soient plus réceptives à ce type d'intervention. L'évaluation de l'efficacité du VFC-BFB pourrait être ainsi renforcée par l'appréciation des modérateurs (*e.g.*, état du SNA avant l'intervention) de son efficacité. Des recherches futures sont donc indispensables pour identifier les profils potentiels et affiner les interventions afin de trouver la manière la plus optimale d'influencer le fonctionnement physiologique de chaque individu.

#### 4.4.3. Limites

L'une des limites de l'étude est l'absence d'une période de suivi qui permettrait de détecter des effets à plus long terme du VFC-BFB, notamment en ce qui concerne les effets sur la vmVFC possiblement différés dans le temps. Une autre limite associée est liée à la durée interventionnelle de 24 jours (3x5 minutes par jour) qui était possiblement trop courte afin d'objectiver des effets physiologiques de la technique. Toutefois, des études ont très récemment indiqué une durée interventionnelle minimale de trois semaines pour augmenter la vmVFC (I.-M. Lin *et al.*, 2023). Ces derniers éléments questionnent par ailleurs quant à la quantité de pratique optimale pour potentialiser les effets du VFC-BFB (*e.g.*, durée totale de l'intervention, durée d'une session de VFC-BFB, entraînements séquencés dans la journée, pratique quotidienne ou hebdomadaire). Dans ce cadre, l'existence de variations « chronobiologiques » peut également être questionnée dans le sens où il existerait une fenêtre temporelle où l'effet vagal du VFC-BFB serait maximisé. En effet, le fonctionnement physiologique autonome varie au cours de la journée (*i.e.*, rythme circadien), il est donc probable que le nerf vague soit plus ou moins « modulable » selon le moment de la journée. En outre, cette étude ne mesurait pas quantitativement l'adhésion des participants à la technique ce qui pourrait constituer une limite supplémentaire. En effet, cette lacune est régulièrement rapportée dans la littérature étant donné que certaines caractéristiques telles que la portabilité, la facilité d'utilisation et même l'esthétisme font partie des fonctionnalités essentielles d'un outil thérapeutique favorisant l'adhésion des individus à ce dernier (Ehmen *et al.*, 2012; pour revue, Torous *et al.*, 2020). Il sera donc important pour nos travaux futurs d'évaluer l'efficacité de la technique également en termes d'acceptabilité. En effet, outre la démonstration d'une efficacité psychophysiologique, il est aussi fondamental que le VFC-BFB puisse être utilisé à plus long terme et qu'il s'intègre facilement dans le quotidien des utilisateurs. Ces éléments renforcent ainsi la nécessité d'une approche individualisée. Une dernière limite, méthodologique, relève de l'impossibilité de mettre les chercheurs en aveugle quant à l'affectation des individus aux groupes expérimental ou placebo et de la difficulté de concevoir une technique placebo crédible mais non efficace. La technique de pseudo VFC-BFB n'était possiblement pas optimale.

#### 4.4.4. Conclusion

Un résultat majeur de la présente étude est la validation empirique de l'effet psychologique du VFC-BFB en population générale, ceci basé sur la preuve scientifique. La pratique de cette méthode pendant 24 jours a permis d'améliorer l'affectivité positive et de diminuer la symptomatologie dépressive de sujets sains. Ces améliorations cliniques n'étaient en revanche pas associées à des changements significatifs des activités parasympathique vagale et sympathique (cholinergique et adrénergique), ceci aux niveaux tonique et phasique. Certains résultats sont ainsi en faveur de la pertinence thérapeutique du VFC-BFB comme méthode complémentaire des prises en charge traditionnelles de type médicamenteuses. L'application thérapeutique du VFC-BFB dans une population clinique auprès de patients souffrant de TSS apparaît pertinente.



## 5. Application thérapeutique du VFC-BFB dans les troubles à symptomatologie somatique : ÉTUDE 5

Comme indiqué précédemment, toutes les informations détaillées relatives aux participants, au matériel et à la procédure expérimentale de cette étude sont disponibles dans la partie 2.1 (ÉTUDE 2A) du présent chapitre. Un rappel de la procédure expérimentale sera tout de même réalisé dans cette partie afin de faciliter la compréhension du lecteur.

### 5.1. Évaluation des effets psychophysiologiques du VFC-BFB dans les troubles à symptomatologie somatique : ÉTUDE 5A

Dans la mesure où des atteintes multiniveaux centrales-périphériques sont retrouvées dans les TSS, certaines prises en charge pourraient s'avérer particulièrement intéressantes dans l'accompagnement des patients souffrant de TSS. En particulier, nous l'avons justifié au sein du chapitre 4, le VFC-BFB pourrait constituer une piste thérapeutique d'intérêt étant donné que sa cible privilégiée est le SNA. En effet, malgré des débats dans la littérature, des travaux soutiennent l'existence de dérégulations autonomiques dans ces troubles qui pourraient tout particulièrement se révéler dans les situations durant lesquelles le SNA est mobilisé (flexibilité). Conformément à ces derniers éléments, l'étude 2C menée dans le cadre de ce travail de thèse corrobore l'existence d'une dysautonomie phasique dans le SII. Le VFC-BFB pourrait être dans ce cadre potentiellement intéressant dans la mesure où il augmentait la flexibilité autonome (retrait et rebond vagal) chez des sujets sains après une période intentionnelle de 24 jours comparativement à une période contrôle de la même durée (voir étude 4), toutefois à nuancer au regard des effets non significatifs de cette intervention comparativement à une intervention placebo (voir étude 4). Par ailleurs, au regard de l'implication du SNA dans la régulation cognitivo-émotionnelle, cette méthode permettrait de réduire les comorbidités anxio-dépressives identifiées dans les TSS. Une application thérapeutique du VFC-BFB est également appropriée dans ce contexte étant donné l'efficacité de celui-ci pour augmenter l'affectivité positive et réduire la symptomatologie dépressive (voir étude 4), et ce contre placebo. Néanmoins, nous l'avons souligné dans le chapitre 4, seulement quelques études ont évalué ce type de prise en charge non médicamenteuse dans ces troubles (voir chapitre 4, partie 3). C'est pourquoi, nous proposons d'évaluer les effets du VFC-BFB sur l'état cognitivo-émotionnel et autonome de patients souffrant de TSS. Ce d'autant plus que, comme indiqué dans la dernière partie du chapitre 4, une évaluation de son efficacité basée sur la preuve scientifique est nécessaire puisque une part importante de la population clinique a désormais recours aux interventions non médicamenteuses pour soulager les symptômes. L'étude 5A visait donc à apporter des preuves empiriques supplémentaires en termes d'efficacité thérapeutique du VFC-BFB dans les TSS.

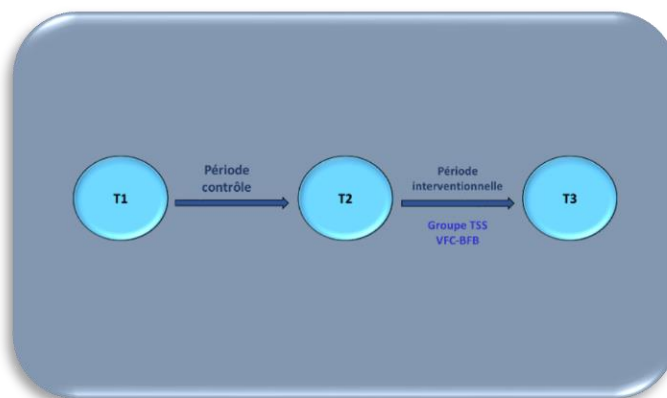
#### 5.1.1. Objectifs

L'objectif général de cette étude était d'évaluer les effets physiologiques et psychologiques de la technique du VFC-BFB dans deux populations cliniques souffrant de deux types de TSS : le SII et les CNEP. Les effets du VFC-BFB plus importants que les effets non spécifiques liés aux variations spontanées étaient vérifiés à travers une période contrôle entre la première et la deuxième session (entre T1 et T2) (voir Figure 7.25).



**Figure 7.25**

Mise au point sur les conditions expérimentales du protocole Biofeesomato



### 5.1.2. Hypothèses

Les hypothèses présentées ci-dessous portent sur les effets observables après la période interventionnelle (entre T2 et T3) comparativement à la période contrôle (entre T1 et T2).

Au niveau psychologique, nous nous attendions à observer chez les patients TSS après la période interventionnelle comparativement à la période contrôle :

Un effet du VFC-BFB sur l'état émotionnel, le coping, la satisfaction de vie et le niveau d'acceptation de la maladie indiqué par :

- une augmentation de l'affectivité positive (PANAS – score de positivité).
- une diminution du niveau de stress perçu (PSS).
- une diminution du niveau d'anxiété état (STAI Y-A).
- une diminution de la symptomatologie dépressive (CES-D).
- une augmentation de la satisfaction de vie (SWLS).
- une meilleure flexibilité du coping (CFS).
- une augmentation de l'efficacité perçue du coping (EVN).
- une diminution du sentiment d'impuissance, une augmentation des niveaux d'acceptation et de bénéfices perçus (ICQ-18)

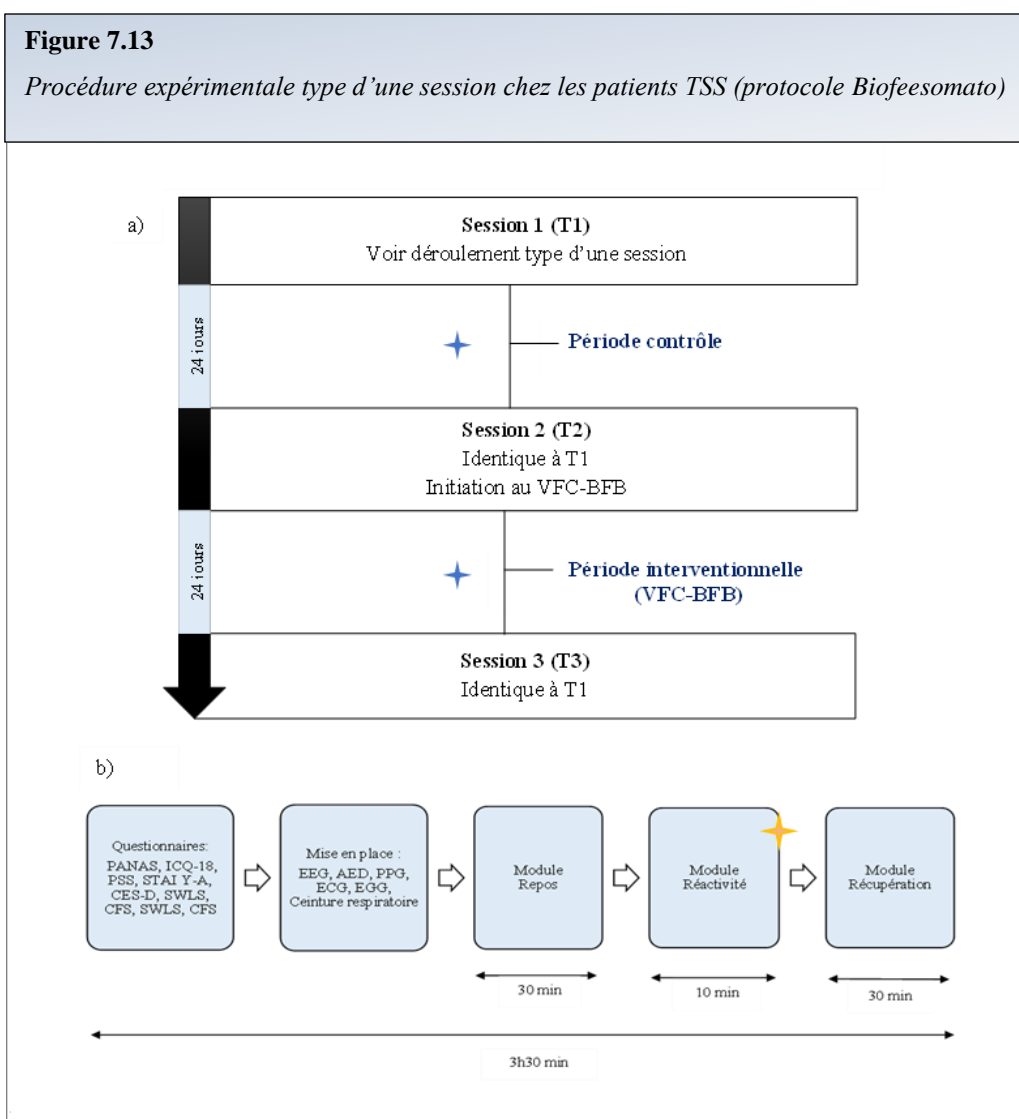
Au niveau physiologique, nous nous attendions à observer chez les patients TSS après la période interventionnelle comparativement à la période contrôle :

1/ Un effet du VFC-BFB sur le SNA tonique (au repos) indiqué par :

- une augmentation du tonus vagal indexée par une élévation de la vmVFC (RMSSD, lnHF).
- une diminution de l'activité sympathique cholinergique indexée par une diminution de l'AED phasique (fréquence des RED).
- une diminution de l'activité sympathique adrénergique indexée par une augmentation de l'amplitude de la composante pulsatile PPG.

2/ Un effet du VFC-BFB sur le SNA phasique (flexibilité) indiqué par :

- un retrait vagal plus fort pendant le module de réactivité (tâche de charge mentale) indexé par une diminution du score de réactivité<sup>23</sup> de la vmVFC (RMSSD, lnHF).
- une réduction de l'activité sympathique cholinergique pendant le module de réactivité indexée par une diminution du score de réactivité de l'AED phasique (fréquence des RED).
- une réduction de l'activité sympathique adrénergique pendant le module de réactivité indexée par une augmentation du score de réactivité de l'amplitude de la composante pulsatile PPG.
- un rebond vagal plus fort pendant le module de récupération (après la tâche) indexé par une augmentation du score de récupération de la vmVFC (RMSSD, lnHF).
- une réduction de l'activité sympathique cholinergique pendant le module de récupération indexée par une diminution du score de récupération de l'AED phasique (fréquence des RED).
- une réduction de l'activité sympathique adrénergique pendant le module de récupération indexée par une augmentation du score de récupération de l'amplitude de la composante pulsatile PPG.



Note. a) procédure expérimentale et b) déroulement type d'une session. ✦ Questionnaires en ligne « traits ». ✨ Questionnaire EVN.

<sup>23</sup> Pour rappel, les variables afin de mesurer la flexibilité du SNA étaient calculées comme suit : score de réactivité = [(module réactivité – module repos) / module repos] et score de récupération = [(module récupération – module réactivité) / module réactivité].

Pour rappel, uniquement l'échantillon clinique de patients TSS a été utilisé dans cette étude. L'échantillon final était composé de 37 participants dont huit patients CNEP et 29 patients SII (voir chapitre 7, partie 2.1.2). L'étude nécessitait trois sessions analogues (T1, T2 et T3) réalisées au CHU de Grenoble (voir Figure 7.13).

### 5.1.3. Résultats

#### Analyse des données

Les sessions T1, T2 et T3 ont été comparées afin d'évaluer l'effet du VFC-BFB sur les variables d'intérêt. Compte tenu que nous nous attendions à des différences non significatives entre le T1 et le T2 (période contrôle), et à des différences significatives entre le T2 et le T3 (période interventionnelle), nous avons généré une variable calculée à partir des scores obtenus en T1 et T2 comme ceci :  $[(T1 + T2) / 2]$  (période contrôle) que nous avons comparé aux scores obtenus en T3 (période interventionnelle). Nous avons ensuite comparé les périodes (contrôle vs. interventionnelle) à l'aide des tests de Student pour échantillons appariés ou des tests non paramétriques de Wilcoxon en cas de non-respect des conditions d'application. L'estimation de la taille de l'effet a été donnée par le  $d$  de Cohen (tests de Student) ou par le coefficient  $r$  (tests de Wilcoxon) (voir Table 6.1). Pour rappel, les tests statistiques ont été réalisés uniquement sur le groupe de patients SII en comparaison aux sujets sains, mais les données descriptives des patients CNEP sont disponibles.

Quatre sujets SII ont été exclus des analyses fréquentielles de la vmVFC car ils n'avaient pas une fréquence respiratoire comprise entre 9 et 24 CPM. Les données descriptives sont disponibles dans les Tables de 7.9 à 7.12.

**Table 7.9**

*Effectifs, médianes et écarts interquartiles des scores obtenus sur les questionnaires de type « état » à chaque temps de mesure dans le groupe de patients souffrant du SII*

TSS - SII		T1		T2		T3	
		n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)
PANAS		29	12.00 (9.00)	29	13.00 (12.00)	29	16.00 (12.00)
PSS	Détresse perçue	29	21.00 (7.00)	29	20.00 (6.00)	29	21.00 (10.00)
	Capacité perçue à faire face		11.00 (4.00)		10.00 (4.00)		11.00 (4.00)
STAI Y-A		29	39.00 (20.00)	29	42.00 (19.00)	29	35.00 (18.00)
CES-D		29	16.00 (17.00)	29	12.00 (19.00)	29	13.00 (19.00)
SWLS		29	24.00 (13.00)	29	27.00 (10.00)	29	26.00 (13.00)
CFS		29	21.00 (8.00)	29	23.00 (4.00)	29	22.00 (5.00)
EVN		29	4.00 (2.60)	29	5.30 (2.70)	29	4.60 (3.20)
ICQ-18	Impuissance	29	16.00 (7.00)	29	15.00 (8.00)	29	13.00 (5.00)
	Acceptation		14.00 (4.00)		13.00 (5.00)		14.00 (4.00)
	Bénéfices perçus		12.00 (4.00)		11.00 (6.00)		13.00 (6.00)

Note. Méd. (EI) = médiane (écart interquartile). PANAS - score de positivité = [score affects positifs – score affects négatifs].

**Table 7.10**

Effectifs, médianes et écarts interquartiles des scores obtenus sur les questionnaires de type « état » à chaque temps de mesure dans le groupe de patients souffrant de CNEP

TSS - CNEP		T1		T2		T3	
		n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)
PANAS		8	11.50 (19.00)	8	13.00 (13.50)	8	9.50 (11.25)
PSS	Détresse perçue	8	24.00 (6.25)	8	21.00 (6.50)	8	21.00 (7.25)
	Capacité perçue à faire face		11.00 (4.75)		11.50 (5.75)		11.00 (5.25)
STAI Y-A		8	37.00 (24.50)	8	36.50 (12.50)	8	42.00 (9.25)
CES-D		8	16.00 (27.00)	8	22.50 (25.25)	8	26.50 (9.00)
SWLS		8	23.50 (7.25)	8	20.00 (8.50)	8	19.00 (5.50)
CFS		8	18.50 (10.00)	8	22.50 (9.25)	8	19.50 (9.25)
EVN		8	3.05 (1.40)	8	3.20 (1.20)	8	3.15 (1.83)
ICQ-18	Impuissance	8	15.50 (9.50)	8	13.50 (3.75)	8	12.50 (7.00)
	Acceptation		15.50 (2.75)		16.00 (5.50)		15.00 (5.75)
	Bénéfices perçus		16.00 (7.50)		16.00 (6.25)		14.00 (3.75)

Note. Méd. (EI) = médiane (écart interquartile). PANAS - score de positivité = [score affects positifs – score affects négatifs].

Table 7.11

Effectifs, médianes et écarts interquartiles des indicateurs physiologiques obtenus à chaque temps de mesure dans le groupe souffrant de SII

TSS - SII		T1		T2		T3		
		n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)	
RMSSD ms	<i>Repos</i>		29	25.65 (24.40)	29	30.09 (23.36)	29	31.37 (28.03)
	<i>Score de réactivité</i>			-.09 (.20)		-.15 (.16)		-.16 (.34)
	<i>Score de récupération</i>	10		.17 (.29)		.14 (.20)		.19 (.32)
		20		.12 (.31)		.13 (.33)		.10 (.28)
		30		.13 (.29)		.14 (.28)		.24 (.32)
	HFms <sup>2</sup>	<i>Repos</i>		25		362.51 (583.62)		25
<i>Score de réactivité</i>		-.31 (.47)	-.30 (.36)		-.34 (.35)			
<i>Score de récupération</i>		10	.43 (.90)		.28 (.43)	.49 (.66)		
		20	.34 (.81)		.39 (.71)	.41 (.68)		
		30	.40 (.81)		.42 (.62)	.33 (.52)		
lnHF		<i>Repos</i>			29	5.89 (1.52)	25	
	<i>Score de réactivité</i>		-.06 (.10)	-.06 (.10)		-.07 (.09)		
	<i>Score de récupération</i>	10	.06 (.14)	.04 (.08)		.06 (.10)		
		20	.05 (.10)	.06 (.11)		.06 (.11)		
		30	.05 (.12)	.06 (.09)		.06 (.07)		
	HR bpm	<i>Repos</i>		29		66.12 (8.34)		29
<i>Score de réactivité</i>		.08 (.05)	.06 (.09)		.05 (.07)			
<i>Score de récupération</i>		10	-.07 (.07)		-.06 (.07)	-.06 (.06)		
		20	-.08 (.08)		-.06 (.07)	-.06 (.06)		
		30	-.06 (.06)		-.05 (.06)	-.05 (.06)		
Fréquence RED / min		<i>Repos</i>			29	1.00 (.30)	29	
	<i>Score de réactivité</i>		2.96 (2.62)	1.53 (2.35)		.95 (1.64)		
	<i>Score de récupération</i>	10	-.69 (.23)	-.55 (.36)		-.45 (.34)		
		20	-.70 (.24)	-.57 (.36)		-.49 (.35)		
		30	-.66 (.31)	-.53 (.30)		-.49 (.40)		

Note. Méd. (EI) = médiane (écart interquartile). Repos = époque 20 repos ; score de réactivité = [(époque tâche – époque 20 repos) / époque 20 repos] ; score de récupération 10 = [(époque 10 récupération – époque tâche) / époque tâche] ; score de récupération 20 = [(époque 20 récupération – époque tâche) / époque tâche] ; score de récupération 30 = [(époque 30 récupération – époque tâche) / époque tâche]. Quatre sujets SII ont été exclus des analyses fréquentielles de la vmVFC (HFms<sup>2</sup> et lnHF).

Amplitude PPG V	Repos		29	.58 (.53)	29	.58 (.53)	29	.56 (.71)
	Score de réactivité			-46 (.48)		-41 (.32)		-53 (.42)
	Score de récupération	10		.21 (.48)		.20 (.72)		.06 (.39)
		20		.33 (.76)		.04 (.48)		.08 (.58)
30		.31 (.89)	.01 (.50)	.13 (.66)				

époque 20 repos] ; score de réactivité = [(époque tâche – époque 20 repos) / époque 20 repos] ; score de récupération 10 = [(époque 10 récupération – époque tâche) / époque tâche] ; score de récupération 20 = [(époque 20 récupération – époque tâche) / époque tâche] ; score de récupération 30 = [(époque 30 récupération – époque tâche) / époque tâche]. Quatre sujets SII ont été exclus des analyses fréquentielles de la vmVFC (HFms<sup>2</sup> et lnHF).

Table 7.12

Effectifs, médianes et écarts interquartiles des indicateurs physiologiques obtenus à chaque temps de mesure dans le groupe souffrant de CNEP

TSS - CNEP			T1		T2		T3	
			n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)	n	Méd. (EI)
RMSSD ms	Repos		7	47.86 (60.24)	7	49.29 (46.76)	29	72.20 (50.54)
	Score de réactivité			-20 (.24)		-07 (.40)		-30 (.42)
	Score de récupération	10		.17 (.46)		.14 (.30)		.43 (.24)
		20		.17 (.41)		.35 (.32)		.60 (.75)
30		.24 (.34)	.28 (.26)	.43 (.62)				
HFms <sup>2</sup>	Repos		7	1241.95 (2637.15)	7	1500.42 (2004.32)	7	2223.39 (2040.53)
	Score de réactivité			-.32 (.35)		-.27 (.88)		-.52 (.51)
	Score de récupération	10		.14 (2.30)		.48 (1.86)		1.31 (1.22)
		20		.55 (1.87)		1.32 (3.12)		1.45 (2.09)
30		.34 (1.39)	1.23 (2.87)	1.16 (1.60)				
lnHF	Repos		7	7.12 (2.19)	7	7.31 (2.28)	7	7.71 (1.46)
	Score de réactivité			-.05 (.08)		-.04 (.24)		-.09 (.17)
	Score de récupération	10		.02 (.17)		.07 (.23)		.12 (.13)
		20		.07 (.13)		.16 (.24)		.13 (.19)
30		.06 (.12)	.16 (.27)	.14 (.19)				

<b>HR bpm</b>	<b>Repos</b>		7	76.59 (14.90)	7	76.15 (7.54)	7	73.79 (7.33)
	<b>Score de réactivité</b>			.05 (.04)		.06 (.05)		.09 (.14)
	<b>Score de récupération</b>	<b>10</b>		-0.06 (.05)		-0.06 (.06)		-0.05 (.08)
		<b>20</b>		-0.05 (.04)		-0.07 (.06)		-0.04 (.09)
		<b>30</b>		-0.05 (.03)		-0.05 (.08)		-0.05 (.08)
	<b>Fréquence RED / min</b>	<b>Repos</b>		7		1.10 (.75)		7
<b>Score de réactivité</b>		2.43 (1.65)	4.51 (4.25)		1.97 (2.82)			
<b>Score de récupération</b>		<b>10</b>	-0.64 (.23)		-0.59 (.44)	-0.69 (.50)		
		<b>20</b>	-0.67 (.25)		-0.56 (.34)	-0.56 (.51)		
		<b>30</b>	-0.61 (.20)		-0.62 (.32)	-0.69 (.45)		
<b>Amplitude PPG V</b>		<b>Repos</b>			7	1.29 (1.25)	7	
	<b>Score de réactivité</b>		-0.38 (.52)	.03 (.69)		-0.34 (.68)		
	<b>Score de récupération</b>	<b>10</b>	.04 (.47)	-0.35 (.77)		-0.14 (1.41)		
		<b>20</b>	-0.01 (.43)	-0.34 (1.06)		-0.31 (1.34)		
		<b>30</b>	-0.15 (.44)	-0.48 (.81)		-0.28 (1.16)		

Note. Méd. (EI) = médiane (écart interquartile). Repos = époque 20 repos ; score de réactivité = [(époque tâche – époque 20 repos) / époque 20 repos] ; score de récupération 10 = [(époque 10 récupération – époque tâche) / époque tâche] ; score de récupération 20 = [(époque 20 récupération – époque tâche) / époque tâche] ; score de récupération 30 = [(époque 30 récupération – époque tâche) / époque tâche]. Un sujet CNEP a été retiré de l'ensemble des analyses des mesures physiologiques en raison de tracés électrophysiologiques inexploitable.

#### Effets du VFC-BFB chez les patients TSS (SII)

Les patients SII ont pratiqué en moyenne 360 minutes ( $EI = 10.00$ ) de VFC-BFB sur les 24 jours traduisant une bonne compliance.

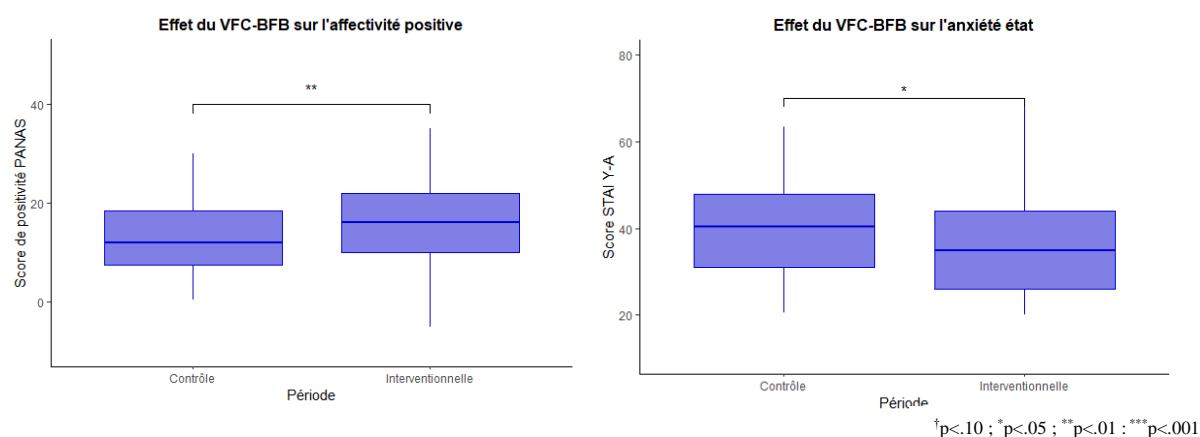
##### i. Mesures psychologiques

Une augmentation significative du score de positivité (PANAS) a été mise en évidence après la période interventionnelle comparativement à la période contrôle,  $t(28) = -3.10$ ,  $p = .004$ , IC 95% [-6.33, -1.29],  $d = -.57$  (voir Figure 7.26). De plus, une diminution significative du niveau d'anxiété (STAI Y-A) a été mise en évidence après la période interventionnelle comparativement à la période contrôle,  $t(28) = 2.32$ ,  $p = .028$ , IC 95% [.41, 6.46],  $r = .43$  (voir Figure 7.26). En revanche, aucune différence significative n'a été observée sur les niveaux de détresse perçue (PSS),  $t(28) = .82$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-1.05, 2.47],  $d = .15$ ; de capacité perçue à faire face (PSS),  $t(27) = .70$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-0.59, 1.19],  $d = .13$ ; de symptomatologie dépressive (CES-D),  $T = 223.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-2.50, 4.25],  $r = .08$ ; de satisfaction de vie (SWLS),  $T = 210.50$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-1.00, 1.50],  $r = .03$ ; de flexibilité du coping (CFS),  $t(28) = -.14$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-1.36, 1.19],  $d = -.03$ ; et de l'efficacité perçue du coping (EVN),  $t(28) = -.42$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-0.96, .63],  $d = -.08$ . Un sujet a été retiré des analyses concernant le score de capacité perçue à faire face (PSS) car il a été identifié comme un outlier.



**Figure 7.26**

Effets du VFC-BFB sur l'affectivité positive et l'anxiété état chez les patients TSS (SII)

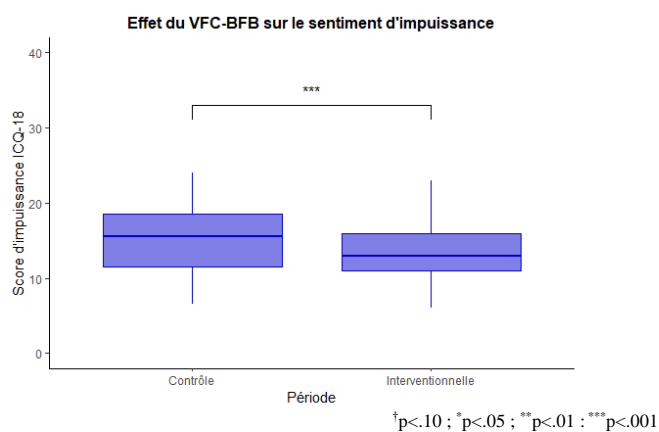


Note. Score de positivité = [score affects positifs – score affects négatifs].

De plus, une diminution significative du sentiment d'impuissance (ICQ-18) a été observée après la période interventionnelle comparativement à la période contrôle,  $T = 309.50$ ,  $p < .001$ , IC 95% [1.00, 2.75],  $r = .65$  (voir Figure 7.27). Ces résultats n'étaient pas observés pour les scores d'acceptation (ICQ-18),  $T = 103.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-1.50, .75],  $r = .20$  ; et de bénéfices perçus (ICQ-18),  $T = 103.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-1.50, .75],  $r = .20$ .

**Figure 7.27**

Effets du VFC-BFB sur le sentiment d'impuissance chez les patients TSS (SII)



## ii. Mesures physiologiques

### Système parasympathique vagal

Au niveau tonique, aucune différence significative entre la période contrôle et la période interventionnelle n'a été mise en évidence concernant le RMSSD de repos,  $T = 134.00$ ,  $p = .072$ , IC 95% [-6.86, .76],  $r = .34$ ; et le

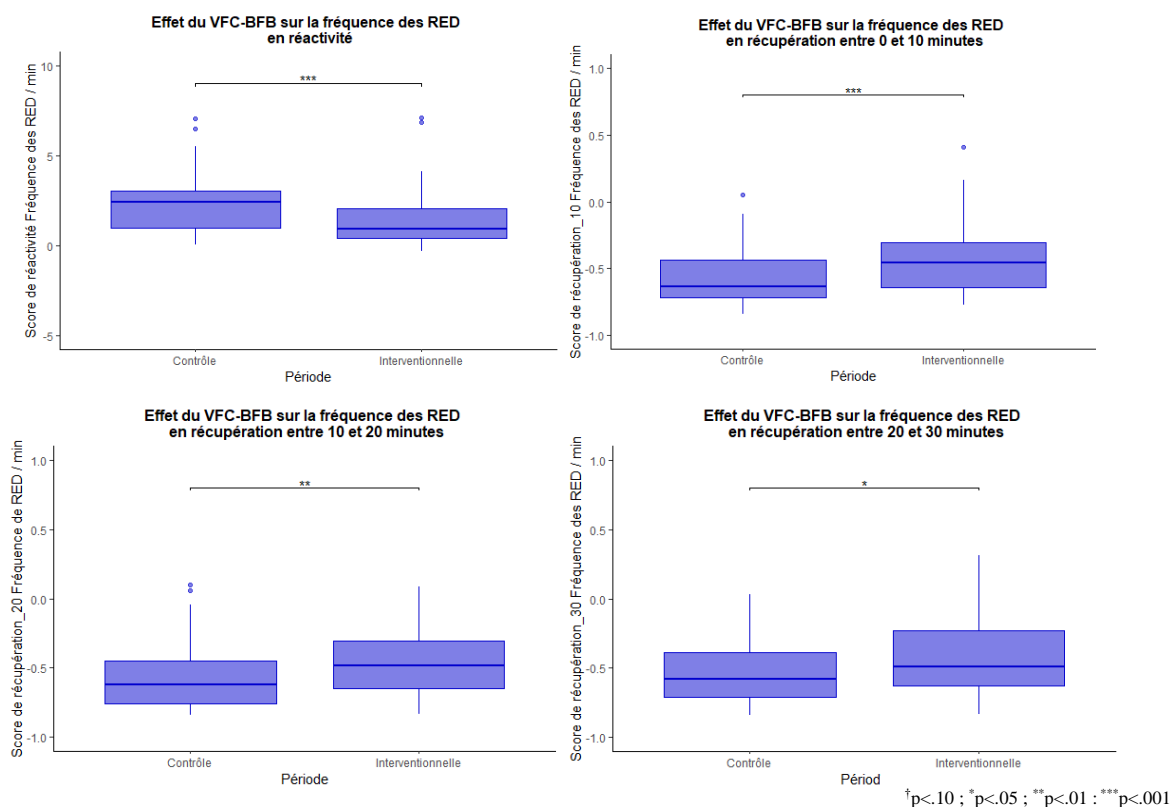
InHF de repos,  $T = 107.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.41, .12],  $r = .30$ . De plus, au niveau phasique, aucune différence significative entre la période contrôle et la période interventionnelle n'a été mise en évidence concernant le RMSSD de réactivité,  $T = 263.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.05, .11],  $r = .18$ ; et le InHF de réactivité,  $T = 224.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.00, .04],  $r = .33$ . Concernant la récupération, aucune différence du RMSSD n'a été observé à 10 minutes,  $T = 185.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.17, .08],  $r = .13$ ; et à 20 minutes,  $T = 215.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.11, .10],  $r = .40$ . Une augmentation tendancielle du RMSSD a été observée à 30 minutes,  $T = 127.00$ ,  $p = .051$ , IC 95% [-.22, .00],  $r = .36$ . Pour ce qui est du InHF, aucune différence n'a été observée à 10 minutes,  $T = 124.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.06, .02],  $r = .21$ ; à 20 minutes,  $T = 165.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.03, .04],  $r = .01$ ; et à 30 minutes,  $T = 133.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.03, .02],  $r = .16$ .

*Système sympathique cholinergique*

Aucune différence significative entre la période contrôle et la période interventionnelle a été mise en évidence concernant la fréquence des RED de repos,  $T = 118.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.17, .25],  $r = .03$ . En revanche, une diminution significative de la fréquence des RED a été observée en réactivité,  $T = 374.00$ ,  $p < .001$ , IC 95% [.47, 1.43],  $r = .63$ ; et également lors de la récupération à 10 minutes,  $T = 53.00$ ,  $p < .001$ , IC 95% [-.22, -.01],  $r = .66$ ; à 20 minutes,  $T = 76.00$ ,  $p = .002$ , IC 95% [-.18, -.04],  $r = .57$ ; et à 30 minutes,  $T = 106.00$ ,  $p = .015$ , IC 95% [-.19, -.02],  $r = .45$  (voir Figure 7.28).

**Figure 7.28**

*Effets du VFC-BFB sur la réactivité et la récupération sympathique cholinergique chez des patients TSS (SII)*



*Note.* Score de réactivité = [(époque tâche – époque 20 repos) / époque 20 repos]. score de récupération 10 = [(époque 10 récupération – époque tâche) / époque tâche] ; score de récupération 20 = [(époque 20 récupération – époque tâche) / époque tâche] ; score de récupération 30 = [(époque 30 récupération – époque tâche) / époque tâche]. **Plus le score de réactivité est haut, plus la fréquence des RED est élevée pendant la tâche. Plus le score de récupération est haut, plus la fréquence des RED est élevée pendant la récupération après la tâche.**

*Système sympathique adrénérgique*

Aucune différence significative entre la période contrôle et la période interventionnelle n'a été mise en évidence concernant l'amplitude de la composante pulsatile PPG de repos,  $T = 173.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.20, .07],  $r = .18$ ; de réactivité,  $T = 214.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.10, .09],  $r = .01$ ; de récupération à 10 minutes,  $T = 296.00$ ,  $p = .092$ , IC 95% [-.04, .39],  $r = .32$ ; et à 30 minutes,  $T = 289.00$ ,  $p = ns$ , IC 95% [-.06, .40],  $r = .29$ . En revanche, une différence significative a été retrouvée pour la récupération à 20 minutes,  $T = 328.00$ ,  $p = .016$ , IC 95% [.05, .48],  $r = .44$ .

**Résumé des résultats**

## ⇒ Effets psychologiques du VFC-BFB chez les patients TSS (SII)

Le VFC-BFB avait un effet significatif sur l'état émotionnel et le niveau d'acceptation de la maladie, mais pas sur le coping et la satisfaction de vie. Ceci se traduit par une augmentation du score de positivité (PANAS), une diminution du niveau d'anxiété (STAI Y-A) et du sentiment d'impuissance (ICQ-18) après la période interventionnelle comparativement à la période contrôle. Aucune différence significative n'a été observée sur les autres scores.

## ⇒ Effets physiologiques du VFC-BFB chez les patients TSS (SII)

Le VFC-BFB n'avait aucun effet observable sur le SNA tonique (au repos), mais avait un effet significatif sur le SNA phasique (flexibilité). En particulier, une forte diminution de l'activité sympathique cholinergique (fréquence des RED) a été observée pendant la tâche de charge mentale ainsi qu'une augmentation de cette activité lors de la récupération à 10, 20 et 30 minutes, après la période interventionnelle en comparaison à la période contrôle.

Il est à noter qu'aucune autre différence (RMSSD, lnHF, amplitude PPG) n'a été observée au cours de la tâche ou en récupération.

## 5.2. Endophénotype autonome comme prédicteur de l'efficacité du VFC-BFB : ÉTUDE 5B

Comme indiqué précédemment, toutes les informations détaillées relatives aux participants, au matériel et à la procédure expérimentale de cette étude sont disponibles dans la partie 2.1 (ÉTUDE 2A) du présent chapitre.

Un des enjeux scientifiques actuels consiste à pouvoir prédire l'efficacité de la technique de VFC-BFB selon des caractéristiques individuelles. Dans cette perspective, les endophénotypes autonomes pourraient être de bons candidats afin de prédire l'efficacité du VFC-BFB. Comme indiqué dans le quatrième chapitre de la partie théorique, la pratique du VFC-BFB serait plus efficace chez des personnes présentant initialement un déséquilibre du SNA comparativement à des personnes ne présentant pas de déséquilibre du SNA. De plus, évaluer l'efficacité d'une intervention basée sur des caractéristiques individuelles tel que le profil autonome s'inscrit dans une approche thérapie individualisée dans le sens où cela pourrait aider les cliniciens à orienter les personnes vers des thérapies les plus susceptibles d'être efficaces pour eux. Dans ce cadre, l'étude 5B visait à examiner si les effets physiologiques et psychologiques du VFC-BFB dépendaient des profils autonomes des patients TSS.

### 5.2.1. Objectifs

Un second objectif à la suite de l'évaluation de l'efficacité du VFC-BFB était d'examiner si les effets physiologiques et psychologiques significatifs obtenus après l'intervention (T3) dépendaient des profils autonomes des patients TSS avant l'intervention (T2).

### 5.2.2. Hypothèses

Étant donné que l'objectif était d'évaluer l'efficacité du VFC-BFB dépendamment des profils autonomes avant l'intervention (T2), nous avons utilisé les endophénotypes identifiés dans l'étude 2B ([voir chapitre 7, partie 2.2](#)). Les hypothèses présentées ci-dessous portent sur les différences observées après l'intervention (T3) entre le groupe de patients TSS avec un tonus vagal bas et le groupe de patients TSS avec un tonus vagal haut.

Au niveau psychologique, nous nous attendions à observer dans le groupe avec un tonus vagal bas comparativement au groupe avec un tonus vagal haut, un effet plus important du VFC-BFB sur l'état émotionnel et le niveau d'acceptation de la maladie après la période interventionnelle (T3) indiqué par :

- une augmentation plus importante de l'affectivité positive (PANAS – score de positivité).
- une diminution plus importante du niveau d'anxiété état (STAI Y-A).
- une diminution plus importante du sentiment d'impuissance (ICQ-18).

Au niveau physiologique, nous nous attendions à observer dans le groupe avec un tonus vagal bas comparativement au groupe avec un tonus vagal haut, un effet plus important du VFC-BFB sur le SNA phasique (flexibilité) après la période interventionnelle (T3) indiqué par :

- une réduction plus importante de l'activité sympathique cholinergique dans le module de réactivité indexée par une plus grande diminution du score de réactivité de l'AED phasique (fréquence des RED) dans le groupe avec un tonus vagal bas.

- une réduction plus importante de l'activité sympathique cholinergique pendant le module de récupération indexée par une plus grande diminution du score de récupération de l'AED phasique (fréquence des RED) dans le groupe avec un tonus vagal bas.
- une réduction plus importante de l'activité sympathique adrénérgique pendant le module de récupération (entre 10 et 20 min) indexée par une augmentation supérieure du score de récupération 2 de l'amplitude de la composante pulsatile PPG dans le groupe avec un tonus vagal bas.

### 5.2.3. Résultats

#### Analyse des données

Afin de comparer les groupes, nous avons d'abord généré des variables "delta" correspondant aux différences entre les scores obtenus avant l'intervention par VFC-BFB (T2) et après l'intervention (T3) pour chaque variable pour lesquelles nous avons observé un effet significatif du VFC-BFB dans l'étude 5A. Nous avons ensuite utilisé un test de Mann-Whitney pour comparer les deux groupes (tonus vagal bas vs. tonus vagal haut) en raison de la petite taille des échantillons et du non-respect des conditions d'application. L'estimation de la taille de l'effet a été donnée par le coefficient  $r$  (voir Table 6.1). Pour rappel, le clustering et les tests statistiques ont été réalisés uniquement sur le groupe de patients SII.

Quatre sujets SII ont été exclus des analyses fréquentielles de la vmVFC car ils n'avaient pas une fréquence respiratoire comprise entre 9 et 24 CPM. Les données descriptives sont disponibles dans la Table 7.13.

**Table 7.13**

*Effets du VFC-BFB sur les mesures psychologiques et physiologiques réalisées chez les patients TSS (SII) en fonction de leur endophénotype autonome*

			TSS - SII				Statistique	Taille d'effet
			Groupe tonus vagal bas		Groupe tonus vagal haut			
			n	Méd (EI)	n	Méd (EI)		
PANAS			13	2.00 (12.00)	12	4.00 (6.25)	$U = 73.50$ [-8.0, 5.0]	$r = .05$
STAI Y-A			13	-3.00 (13.00)	12	-2.00 (12.75)	$U = 92.00$ [-5.0, 12.0]	$r = .15$
ICQ-18	Impuissance		13	-2.00 (9.00)	12	-2.00 (6.75)	$U = 81.00$ [-4.0, 5.0]	$r = .03$
Fréquence RED / min	Score de réactivité		13	-0.32 (.84)	12	-0.59 (1.41)	$U = 89.00$ [-0.7, 1.2]	$r = .12$
	Score de récupération	1		.17 (.20)		.08 (.24)	$U = 97.00$ [-0.1, 0.2]	$r = .21$
		2		.09 (.15)		.04 (.34)	$U = 96.00$ [-0.1, 0.3]	$r = .20$
		3		.00 (.13)		.07 (.34)	$U = 74.00$ [-0.2, 0.2]	$r = .04$
Amplitude PPG V	Score de récupération	2	-0.02 (.74)	12	-0.24 (.34)	$U = 100.00$ [-0.2, 0.8]	$r = .24$	

Note. Méd. (EI) = médiane (écart interquartile). PANAS - score de positivité = [score affects positifs - score affects négatifs]. Score de réactivité = [(époque tâche - époque 20 repos) / époque 20 repos] ; score de récupération 10 = [(époque 10 récupération - époque tâche) / époque tâche] ; score de récupération 20 = [(époque 20 récupération - époque tâche) / époque tâche] ; score de récupération 30 = [(époque 30 récupération - époque tâche) / époque tâche]. Quatre sujets SII ont été exclus des analyses fréquentielles de la vmVFC (lnHF). **Toutes les variables ont été calculées comme suit : [score T3 - score T2].**

## . Effets du VFC-BFB en fonction des endophénotypes autonomiques

### i. Mesures psychologiques

Aucune différence d'évolution des scores des mesures psychologiques n'a été observée entre le groupe avec un tonus vagal bas et le groupe avec un tonus vagal haut chez les patients SII (voir Table 7.13).

### ii. Mesures physiologiques

Les mêmes résultats que ceux concernant les mesures psychologiques ont été obtenus. Aucune différence d'évolution des scores des mesures physiologiques n'a été observée entre le groupe avec un tonus vagal bas et le groupe avec un tonus vagal haut chez les patients SII (voir Table 7.13).

#### Résumé des résultats

##### ⇒ Effets psychologiques du VFC-BFB dépendamment des endophénotypes

Aucun effet de l'endophénotype sur l'efficacité psychologique du VFC-BFB n'a été observé. Les effets psychologiques du VFC-BFB obtenus chez les patients SII n'étaient pas significativement plus importants dans le sous-groupe avec un tonus vagal bas comparativement au sous-groupe avec un tonus vagal haut.

##### ⇒ Effets physiologiques du VFC-BFB dépendamment des endophénotypes

Aucun effet de l'endophénotype sur l'efficacité physiologique du VFC-BFB n'a été observé. Les effets physiologiques du VFC-BFB obtenus chez les patients SII n'étaient pas significativement plus importants dans le sous-groupe avec un tonus vagal bas comparativement au sous-groupe avec un tonus vagal haut.

## 5.3. Discussion

La présente étude visait à apporter des preuves empiriques supplémentaires en termes d'efficacité thérapeutique du VFC-BFB dans les TSS par une évaluation des effets psychologiques et physiologiques. Fort de ces apports, un objectif secondaire était d'examiner si les effets du VFC-BFB dépendaient des profils autonomiques des patients TSS mesurés avant l'intervention.

### 5.3.1. Effets psychophysiologiques du VFC-BFB dans les troubles à symptomatologie somatique

#### . Effets psychologiques

Un résultat important de la cinquième étude est que le VFC-BFB réduisait significativement la détresse psychologique des patients souffrant du SII, ceci contre une condition contrôle inactive (*i.e.*, période contrôle). En accord avec nos attentes, la pratique du VFC-BFB pendant 24 jours améliorait significativement l'état émotionnel et le niveau d'acceptation de la maladie des patients SII, ceci se traduisant essentiellement par une augmentation du score de positivité (PANAS) ainsi que des diminutions du niveau d'anxiété (STAI Y-A) et du sentiment d'impuissance (ICQ-18) après la période interventionnelle comparativement à la période contrôle. Globalement,

très peu d'études ont évalué les effets du VFC-BFB dans les TSS, mais nos conclusions sont analogues à certaines d'entre elles. Klewinghaus et Martin (2022) observaient une amélioration significative de l'humeur après quatre sessions de VFC-BFB chez 22 patients diagnostiqués avec un TSS. Plus récemment, dans les mêmes conditions de pratique et avec la même population clinique, une autre étude indiquait une augmentation de l'affectivité positive plus importante à la suite du VFC-BFB comparativement à un training autogène (autohypnose) (Krempel & Martin, 2023). De plus, les résultats de la présente étude sur l'affectivité positive répliquent ceux de deux de nos études précédentes menées en population générale (voir chapitre 7, partie 4.3) et auprès de patients cérébrolésés (Minjot, Ottaviani, *et al.*, 2023), ceci en faveur d'un effet robuste du VFC-BFB sur l'affectivité. Cela est d'autant plus pertinent que les données descriptives des patients CNEP semblent suggérer le même effet (voir Table 7.10). Les résultats sur les niveaux d'anxiété sont quant à eux plus difficilement comparables à des travaux antérieurs puisqu'à notre connaissance aucune étude n'a mesuré spécifiquement l'effet du VFC-BFB sur l'anxiété de patients SII. Toutefois, ces résultats sont cohérents avec plusieurs méta-analyses rapportant une réduction de l'anxiété et plus généralement des états émotionnels négatifs dans d'autres populations cliniques et en population générale avec cette technique (Goessl *et al.*, 2017 ; Lehrer, Kaur, *et al.*, 2020). De plus, nous répliquons sur population clinique les effets du VFC-BFB sur la diminution du niveau d'anxiété observée chez les sujets sains (voir chapitre 7, partie 4.3). L'effet du VFC-BFB sur l'anxiété doit néanmoins être interprété prudemment puisque, chez les sujets sains, celui-ci n'était plus significatif lorsque la technique de VFC-BFB était comparée à une technique placebo.

Un autre résultat substantiel est l'objectivation d'un effet du VFC-BFB sur le sentiment d'impuissance des patients vis-à-vis de leur maladie, ceci en accord avec nos hypothèses et des données récentes (Exarchopoulou *et al.*, 2021). Après 24 jours d'entraînement au VFC-BFB, les patients SII se sentaient moins impuissants face à leurs troubles gastro-intestinaux, ceci en faveur d'une meilleure acceptation de la pathologie. Les patients CNEP semblent également diminuer leur sentiment d'impuissance après la période interventionnelle (voir Table 7.10), mais cela devra être confirmé sur l'échantillon total. Ces résultats sont prometteurs car ils suggèrent l'adoption d'une meilleure stratégie de réévaluation cognitive permettant un meilleur ajustement à la maladie (Evers *et al.*, 2001; Untas, 2012). Ceci est d'autant plus pertinent que la faible acceptation augmente le sens aversif de la pathologie associée à des pronostics négatifs (Ridder *et al.*, 2008; Van Damme *et al.*, 2006) surtout dans les maladies chroniques (Kocatepe *et al.*, 2020). Dans cette perspective, le VFC-BFB aiderait les patients à améliorer leurs capacités à s'ajuster à la pathologie, ils seraient donc moins enclins à développer des formes plus sévères du trouble. De plus, cette diminution de l'impuissance perçue pourrait renvoyer, d'un point de vue théorique, à un renforcement de l'*empowerment* (*i.e.*, augmentation de la capacité d'agir). La technique de VFC-BFB augmenterait le sentiment de contrôle des patients sur leur maladie ainsi que leur sentiment d'auto-efficacité (Aujoulat *et al.*, 2008; Y.-C. Chen & Li, 2009). Des données empiriques supplémentaires sont toutefois indispensables pour affiner les résultats actuels, d'autant plus que, sans raison apparente, cet effet sur l'acceptation ne se révélait pas au travers des deux autres scores de l'ICQ-18 (voir Table 7.10).

Malgré des résultats encourageants en termes d'efficacité clinique du VFC-BFB dans les TSS, cette étude n'a pas permis de mettre en évidence des effets de cette méthode sur la symptomatologie dépressive, le stress perçu, la satisfaction de vie et le coping. Ces résultats sont globalement contraires à la littérature (Exarchopoulou *et al.*, 2021; Hallman *et al.*, 2011; Hassett *et al.*, 2007), surtout vis-à-vis de la symptomatologie dépressive. Il est généralement rapporté une réduction des états dépressifs à la suite de la pratique du VFC-BFB (Fernández-Alvarez



*et al.*, 2022; Pizzoli *et al.*, 2021). Une étude pilote a suggéré une diminution de la symptomatologie dépressive à la suite d'une intervention en VFC-BFB chez des patients fibromyalgiques (Hassett *et al.*, 2007). Exarchopoulou et collaborateurs (2021) rapportaient moins de symptômes de dépression et un plus faible niveau de stress perçu après huit semaines de VFC-BFB, ceci chez des patients SII. Toutefois, la majorité des études présentées ci-dessus ne comprenait aucune comparaison avec une condition contrôle, contrairement à notre étude. En outre, la présente étude clinique menée auprès des patients SII ne mettait pas en avant une réduction significative de la symptomatologie dépressive après 24 jours de VFC-BFB alors que nous l'avons observée dans notre population non clinique (voir chapitre 7, partie 4.3). Nos résultats issus de la population générale ne sont donc pas répliqués dans la population clinique. Dans ce cadre, nous pouvons souligner que les patients SII et les sujets sains ressentaient moins de symptômes dépressifs après la période contrôle, ce qui a pu contribuer à limiter la mise en évidence d'un effet de la technique pendant la période interventionnelle. Il est toutefois difficile d'expliquer une raison claire à cet effet au cours de la période contrôle. Par ailleurs, même si nous n'avons pas obtenu d'effets significatifs du VFC-BFB sur la flexibilité du coping (CFS) et le méta-coping (EVN), ces résultats sont à nuancer car nous avons observé des effets positifs du VFC-BFB sur l'acceptation de la maladie qui est considérée, nous l'avons indiqué précédemment, comme une stratégie de coping pour faire face à la maladie.

En conclusion, nos résultats sont encourageants malgré la difficulté à mettre en évidence certains effets cliniques. De fait, le VFC-BFB constitue selon nous une technique puissante dans la mesure où celle-ci réduit la détresse psychologique des patients TSS. De plus, au regard de la rareté des données disponibles sur l'efficacité du VFC-BFB dans le SII et les CNEP, nos résultats poussent à investiguer de manière plus approfondie cet axe de recherche. La présente étude valide empiriquement l'efficacité clinique du VFC-BFB dans le SII, mais les applications cliniques de la technique de VFC-BFB en tant qu'intervention transdiagnostique dans les TSS restent encore à définir. Dans ce cadre, nos données descriptives nous laissent suggérer une augmentation des niveaux d'anxiété et de symptomatologie dépressive des patients CNEP au cours de l'essai clinique (voir Table 7.10). Il est donc possible que ce type d'intervention ne soit pas adaptée à cette pathologie. Par exemple, les sessions de VFC-BFB pourraient ajouter un stress supplémentaire en raison d'une charge attentionnelle accrue (Busch *et al.*, 2012). C'est pourquoi, des contributions empiriques supplémentaires sont indispensables afin d'étayer les résultats actuels (Goldenberg *et al.*, 2019), tout particulièrement dans les CNEP car les preuves empiriques sont inexistantes. Ainsi, dans une perspective d'amélioration des bonnes pratiques cliniques et compte tenu de la part grandissante de la population clinique qui a désormais recours à des techniques de soins non médicamenteuses, ces recherches sur les interventions non médicamenteuses comme le VFC-BFB nous paraissent essentielles.

#### . Effets physiologiques

Nos résultats quant à l'efficacité physiologique du VFC-BFB sont plus divergents. En accord avec nos hypothèses, une forte diminution de l'activité sympathique cholinergique (fréquence des RED) a été observée pendant la tâche de charge mentale après la période interventionnelle en comparaison à la période contrôle. Toutefois, cette différence quant à l'activation sympatho-cholinergique n'était pas retrouvée au repos et à l'inverse de nos attentes, l'activité sympatho-cholinergique s'intensifiait significativement pendant la récupération à la suite de la pratique du VFC-BFB. De plus, aucun effet significatif du VFC-BFB n'a été objectivé sur les autres activités du SNA (parasympathique vagale et sympathique adrénérergique), toniques et phasiques.

Nous soulignons que, par souci de synthèse, nous ne développerons dans cette partie que les points de discussion qui n'ont pas été abordés dans la discussion de la quatrième étude (voir chapitre 7, partie 4.4.2). En effet, la majorité des points discutés afin d'expliquer l'absence d'effets significatifs du VFC-BFB sur les indicateurs autonomiques chez les sujets sains sont valables pour la présente étude. Nous discuterons bien évidemment des quelques résultats qui diffèrent entre nos deux études.

Un résultat notoire se réfère à la diminution de la réactivité du système sympathique cholinergique après 24 jours de pratique du VFC-BFB. Ces résultats sont difficiles à interpréter à l'éclairage de la littérature puisqu'à notre connaissance aucune étude n'a préalablement mesuré la réactivité sympathique cholinergique avant et après une intervention par VFC-BFB, que ce soit en population générale ou en population clinique. Ces résultats laissent toutefois suggérer une atténuation de la réactivité émotionnelle chez les patients SII. En effet, les RED sont classiquement utilisées comme des indices de la réactivité émotionnelle (Lang *et al.*, 1993; Sato *et al.*, 2020). De plus, la réduction de la réactivité sympathique cholinergique est cohérente avec la réduction significative de l'anxiété au niveau psychologique. Les patients, moins anxieux, réagissaient moins intensément au niveau émotionnel ce qui se traduisait par une moins forte AED phasique pendant la réalisation de la tâche. Par ailleurs, malgré la validation préalable des effets de répétition de la tâche de charge mentale en population générale, nous ne pouvons pas exclure un effet d'habituation chez les patients SII. Cette explication est plausible mais non privilégiée puisque la réactivité sympatho-cholinergique ne s'atténuait pas au cours des trois sessions chez des sujets sains (voir chapitre 7, partie 1.6.3). De plus, ce pattern de résultats semble se profiler chez les patients CNEP (voir Table 7.12). Associé à cela, l'activité sympathique cholinergique était plus intense en récupération après la tâche, ceci à la suite de l'intervention par VFC-BFB comparativement à la période contrôle. Ces résultats contraires à nos hypothèses pourraient être expliqués par une augmentation artificielle du score de récupération de la fréquence des RED. En effet, le calcul du score de récupération est basé sur la fréquence des RED pendant la réalisation de la tâche (voir chapitre 7, partie 2.1.3). Ainsi, si la fréquence des RED diminue fortement pendant la tâche comme nous l'avons objectivé, cela va consécutivement augmenter le score de récupération sans pour autant que la fréquence des RED soit significativement plus importante. C'est pourquoi, une augmentation du score de récupération de la fréquence des RED a été observée du fait de la forte diminution de la réactivité sympathique cholinergique pendant la tâche, mais qui n'était pas associée à une véritable augmentation de l'activation sympatho-cholinergique. Il aurait donc été pertinent de comparer statistiquement les scores bruts afin d'étayer nos résultats sur le score de récupération. Ainsi, les résultats quant aux effets du VFC-BFB sur les mesures phasiques du système sympathique cholinergique devront être répliqués, mais constituent néanmoins un résultat intéressant. Toutefois, ces effets devront être testés contre placebo puisque nous n'avons pas observé de tels résultats en population générale (voir chapitre 7, partie 4.3).

De plus, même si ces conclusions sont en faveur d'un effet potentiel du VFC-BFB sur la réactivité autonome, ceux-ci sont à nuancer car aucun effet significatif du VFC-BFB n'a été observé en termes de retrait et de rebond vagal. De fait, nous ne répliquons pas nos résultats antérieurs chez les sujets sains. En effet, dans la quatrième étude, le retrait vagal et le rebond vagal étaient intensifiés après la période interventionnelle en comparaison de la période contrôle. Ces résultats hétérogènes entre les populations clinique et non clinique en termes d'effet du VFC-BFB sur la flexibilité autonome encouragent à évaluer de manière plus systématique les effets du VFC-BFB sur des mesures phasiques du SNA afin de déterminer si les effets physiologiques pourraient différer entre les populations clinique et non clinique, ceci en faveur de l'approche individualisée.

Globalement et contrairement à nos attentes, le VFC-BFB n'avait pas d'effet sur la majorité des indicateurs autonome. Cependant, les résultats de la présente étude en ce qui concerne les mesures toniques (au repos) du SNA répliquent ceux de deux de nos études précédentes menées en population générale (voir chapitre 7, partie 4.3) et auprès de patients cérébrolésés (Minjot, Ottaviani, *et al.*, 2023). La difficulté à objectiver un effet du VFC-BFB sur les indicateurs sympatho-vagaux questionnent dès lors sur les effets physiologiques du VFC-BFB. De fait, nous l'avons déjà souligné dans la quatrième étude, mais l'efficacité autonome du VFC-BFB est largement débattue dans la littérature (pour méta-analyse, Pagaduan *et al.*, 2022; pour revue, Wheat & Larkin, 2010). De plus, seuls quelques travaux aux résultats hétérogènes ont évalué les effets du VFC-BFB dans les TSS. Des études sont en faveur d'une élévation significative de la vmVFC (RMSSD) après quatre sessions de VFC-BFB chez des patients diagnostiqués avec un TSS (Klewinghaus & Martin, 2022) tandis que d'autres dans les mêmes conditions de pratique et avec la même population clinique indiquaient une augmentation de la vmVFC via le SDNN mais pas le RMSSD, ceci comparativement à un training autogène (autohypnose) (Krempel & Martin, 2023). Enfin, une étude pilote menée chez 14 patients souffrant du SII portant spécifiquement sur des patients SII, ne rapportait, comme la présente étude, aucun effet vagal significatif d'un exercice de respiration à 6 CPM après quatre semaines d'intervention (Katherine Jurek *et al.*, 2022). Dans ce contexte, nos résultats s'inscrivent dans le débat actuel sur les lignes directrices efficaces et consensuelles de la pratique du BFB qui maximisent les effets autonomes du VFC-BFB. De plus, nos conclusions renvoient à un point que nous avons évoqué dans la plupart de nos études concernant la difficulté à mesurer convenablement les effets autonomes du VFC-BFB et plus généralement le SNA de manière non-invasive.

En outre, un élément fort de la présente étude est que nous répliquons des résultats antérieurs (Beer *et al.*, 2017; Xing *et al.*, 2017), nos résultats issus d'une population de patients cérébrolésés (Minjot, Ottaviani, *et al.*, 2023) et nos résultats issus de la population générale (voir chapitre 7, partie 4.3) quant à l'objectivation d'effets cliniques qui n'étaient pas accompagnés de changement significatif de la vmVFC. Nous l'avons argumenté dans la discussion de la quatrième étude (voir chapitre 7, partie 4.4.2), selon nous, ces résultats n'invalident pas l'efficacité physiologique du VFC-BFB.

Pour conclure, le VFC-BFB constitue un outil thérapeutique d'intérêt dans les TSS. Néanmoins, les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'apprécier convenablement son efficacité physiologique. Les preuves sur le SII sont rares et celles sur les CNEP sont inexistantes. Concernant notre étude, malgré des résultats mitigés en termes d'efficacité autonome, celle-ci s'inscrit dans une approche basée sur la preuve scientifique ce qui nous semble particulièrement pertinent compte tenu de la part grandissante de la population clinique qui a désormais recours à des techniques de soins non médicamenteuses. De plus, nos résultats n'invalident pas nécessairement les effets physiologiques du VFC-BFB mais interrogent sur notre capacité à mesurer ces effets. Des recherches expérimentales supplémentaires sont donc indispensables afin d'étayer les résultats actuels, ce d'autant plus que les axes de recherche proposés dans les dernières recommandations pour la pratique clinique auprès des patients souffrant du SII ou de CNEP, suggèrent la nécessité de développer et de tester de nouvelles thérapies afin d'optimiser les prises en charge et la qualité de vie des patients (pour revues, Fukudo *et al.*, 2021; Lopez & LaFrance, 2022; Scaciota *et al.*, 2021; Shah *et al.*, 2020).

Finalement nous avons proposé la possibilité, en accord avec le constat de Bates et collaborateurs (2022), que les effets physiologiques soient plus facilement détectables dans des populations cliniques. Nos résultats confortent

partiellement ce constat dans le sens où des effets du VFC-BFB ont été objectivés sur la réactivité sympathique des patients, mais pas sur leur activité vagale. Dans cette perspective, pour comprendre l'absence d'effet physiologique, nous avons estimé que l'évaluation de l'efficacité du VFC-BFB pourrait être renforcée par l'appréciation des modérateurs (*e.g.*, état du SNA avant l'intervention) de son efficacité.

### 5.3.2. Endophénotype autonome comme prédicteur de l'efficacité du VFC-BFB

Contrairement à nos attentes, la pratique du VFC-BFB n'était pas plus efficace chez des personnes présentant initialement un déséquilibre du SNA comparativement à des personnes ne présentant pas un tel déséquilibre. L'effet de l'endophénotype sur l'efficacité psychologique et physiologique du VFC-BFB n'a pas été observé.

Ces résultats ne sont pas concordants avec des données antérieures (Jarrett *et al.*, 2015; Schumann *et al.*, 2019). Toutefois, malgré des résultats encourageants quant à l'intérêt d'une approche plus individualisée du VFC-BFB, il n'existe à ce jour que très peu de données empiriques relatives aux modérateurs physiologiques pouvant contribuer aux résultats positifs et/ou négatifs d'une telle intervention. De plus, une récente méta-analyse évaluant l'efficacité du VFC-BFB souligne que parmi les études incluses, aucune n'avait évalué des modérateurs potentiels de l'efficacité du VFC-BFB (Sparacio *et al.*, 2021). Les auteurs concluent dès lors que les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'identifier des caractéristiques individuelles spécifiques permettant de prédire l'efficacité du VFC-BFB (Sparacio *et al.*, 2021). C'est pourquoi, des données supplémentaires sont indispensables afin de préciser les facteurs contribuant à potentialiser l'efficacité du VFC-BFB. De fait, la piste de l'effet modérateur de l'état du SNA dans l'efficacité du VFC-BFB devra être investiguée plus précisément dans de prochains travaux.

En effet, un des enjeux scientifiques actuels consiste à pouvoir prédire l'efficacité de la technique de VFC-BFB selon des caractéristiques individuelles. Comprendre les processus qui conduisent à l'absence, à la présence et/ou à la maximisation des effets d'une intervention apparaît essentiel. Or, à notre connaissance, très peu d'études ont évalué l'efficacité spécifique du VFC-BFB dépendamment de caractéristiques individuelles mesurées avant l'intervention. Dans cette perspective, les endophénotypes autonomiques semblaient être de bons candidats afin de prédire l'efficacité du VFC-BFB. Toutefois, au regard de nos résultats, il se pourrait que des facteurs « psychologiques » soient plus adéquats. En effet, puisque le VFC-BFB réduisait significativement l'anxiété et en sachant que les patients TSS étaient de manière générale plus anxieux (voir chapitre 7, partie 3.3), il serait tout à fait intéressant d'évaluer l'effet modérateur de l'anxiété sur l'efficacité du VFC-BFB. Les personnes plus anxieuses pourraient être plus sensibles à ce type d'intervention. De plus, d'autres résultats corroborent l'existence de profils « réceptifs » à certaines méthodes en faveur de l'existence de possibles effets « individu-réponse ». Par exemple, Witte et collaborateurs (2013) ont rapporté que la capacité à autoréguler son activité neuronale pendant une session de neurofeedback, un autre type de BFB, était négativement corrélée avec le niveau de contrôle perçu des participants. Des preuves empiriques sont en faveur du rôle clé de la perception de contrôle dans les bénéfices thérapeutiques attribués au VFC-BFB (Glass & Levy, 1982). En effet, compte tenu de la possibilité de contrôler une activité inhérente à notre fonctionnement biologique qui n'est normalement pas contrôlable, il pourrait être attendu que des personnes avec un locus de contrôle interne performant davantage dans une tâche de BFB. Cependant, il n'existe toujours pas de raisons précises pour expliquer pourquoi certaines personnes ne parviennent pas à obtenir un contrôle significatif sur leurs propres signaux physiologiques. Un modèle récent propose dans ce

contexte des lignes directrices pour augmenter la probabilité de résultats positifs des interventions par BFB (*e.g.*, VFC-BFB, neurofeedback) dans la régulation de l'anxiété (Weerdmeester *et al.*, 2020). En particulier, les auteurs proposent que le sentiment d'auto-efficacité, le locus de contrôle et la tendance à évaluer la situation comme une menace ou un défi influencent l'efficacité de ces techniques. Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour optimiser les directives relatives aux protocoles de BFB d'autant plus qu'aucun protocole standardisé n'est disponible.

En définitive, malgré des résultats contraires à nos hypothèses, une approche plus individualisée du VFC-BFB est pertinente, ce d'autant plus qu'il n'existe à ce jour que très peu de données empiriques quant aux caractéristiques individuelles pouvant contribuer aux résultats positifs et/ou négatifs d'une telle intervention. Or, au vu du développement de ces méthodes dans des champs multiples et de son appropriation commerciale, il s'avère important à ce stade de nos connaissances d'identifier les facteurs médiateurs de son efficacité thérapeutique.

### 5.3.3. Limites

Tout d'abord, l'ensemble des limites de la quatrième étude ([voir chapitre 7, partie 4.4.3](#)) sont valables pour la présente étude. Une limite supplémentaire est l'absence d'une condition de contrôle active (*i.e.*, placebo). Ce choix a été guidé par la difficulté de constituer un groupe contrôle chez nos patients dans le délai contraint d'une thèse. De plus, l'utilisation d'un placebo dans les essais cliniques peut poser certains problèmes éthiques (Bouvenot, 2003; J. Martin, 2012). Notre stratégie a donc consisté à rechercher une validation des effets psychophysiologiques du VFC-BFB en population générale pour pallier cette limite. Une autre limite à notre étude se réfère à l'absence de mesure des effets du VFC-BFB sur les manifestations somatiques associées au SII et aux CNEP. Compte tenu des points discutés précédemment quant à la réduction de ces manifestations à la suite de la pratique du VFC-BFB, il aurait été intéressant d'évaluer si le même constat était observé dans notre étude. Dans cette lignée, il serait pertinent pour des études futures d'évaluer si la réduction de la détresse psychologique entraîne une réduction du nombre et/ou de la sévérité des crises. Autrement dit, il serait intéressant d'étudier si la réduction des symptômes gastro-intestinaux ou épileptogènes après le VFC-BFB est médiée par la réduction de la détresse psychologique. Cela apparaît d'autant plus pertinent que l'anxiété est généralement rapportée avant l'apparition de symptômes (Adamsson & Bernhardsson, 2018).

### 5.3.4. Conclusion

Un résultat majeur de la présente étude est la validation de l'effet du VFC-BFB sur l'augmentation de l'affectivité positive, la réduction de l'anxiété et sur la diminution du sentiment d'impuissance face à la maladie chez les patients SII. Ces améliorations cliniques étaient associées à une moins forte réactivité sympatho-cholinergique pendant une tâche de charge mentale, mais la technique n'induisait pas d'autres changements autonomiques. Le VFC-BFB constitue ainsi un outil thérapeutique d'intérêt dans ces troubles, en particulier dans la prise en charge des comorbidités psychiatriques. Finalement, aucun effet de l'endophénotype sur l'efficacité psychologique et physiologique du VFC-BFB n'a été observé.

---

# DISCUSSION GÉNÉRALE

---

## 1. Rappel de la problématique générale

### 1.1. Objectifs de thèse

Le premier objectif de ce travail de thèse visait à évaluer l'existence d'une dysautonomie au repos dans deux types de TSS : le SII et les CNEP. Outre la recherche de cette dysautonomie au repos comme précédemment réalisée dans la littérature, un apport de notre travail a consisté également à rechercher l'existence d'une dysautonomie tonique ; c'est-à-dire mesurée lors de l'engagement du participant dans une tâche. Un second apport a été de distinguer cette population sur la base d'endophénotypes autonomiques. La première étape de ce projet a consisté à créer une tâche de charge mentale et à en valider l'efficacité dans un protocole test et retest auprès d'une population non clinique (étudiants en psychologie). Dans la continuité des objectifs portant sur la dysautonomie dans les TSS, nous avons également souhaité investiguer la présence d'une vulnérabilité psychologique significative dans ces troubles, associée à une prévalence plus importante d'expériences de stress, afin d'évaluer les liens existants entre ces déficits cognitivo-émotionnels, les expériences de stress, et le tonus vagal des patients souffrant de TSS.

La seconde partie de cette thèse visait à évaluer l'efficacité clinique et autonome des techniques de VFC-BFB. Pour ce faire, en préambule de l'application thérapeutique du VFC-BFB auprès de patients souffrant de TSS, nous avons cherché à valider empiriquement la technique de VFC-BFB en population générale. Nous avons proposé ensuite d'apporter des preuves empiriques supplémentaires en termes d'efficacité thérapeutique du VFC-BFB dans les TSS par une évaluation des effets psychologiques et physiologiques de cette méthode auprès de nos deux groupes de patients. Un objectif secondaire visait à examiner si les effets physiologiques et psychologiques du VFC-BFB dépendaient des profils autonomiques des patients TSS.

### 1.2. Résumé des résultats principaux de la thèse

Notre première étude a permis de valider une tâche de charge mentale qui induisait de manière répétée des modifications comportementales et des changements de la composante sympathique cholinergique conformes à nos attentes ([étude 1](#)). Cette tâche de charge mentale est donc valide dans un contexte d'expositions répétées et répond aux contraintes inhérentes aux mesures électrophysiologiques (*e.g.*, ne pas parler, bouger), ceci constituant une avancée dans la littérature puisqu'aucune tâche de ce type n'avait été préalablement validée.

Par la suite, l'ensemble des études visant à examiner la piste dysautonomique dans les TSS nous a permis de mettre en évidence des profils autonomiques « atypiques » chez les patients souffrant du SII<sup>24</sup>. Les patients ne présentaient, certes, pas de dysautonomie au repos lorsque le SNA était mesuré de manière usuelle ([étude 2A](#)), mais les autres pistes que nous avons investiguées ont donné des résultats intéressants. En effet, nos résultats corroboraient l'existence d'une dysautonomie caractérisée par une hypotonie vagale (dysautonomie tonique), mais

---

<sup>24</sup> Pour rappel, le groupe de patients souffrant de CNEP n'a pas été inclus dans les analyses statistiques réalisées en raison d'une trop faible taille d'échantillon.



seulement chez une partie des patients (étude 2B) et mettaient en évidence un retrait vagal excessif avec une réponse sympatho-adrénergique réduite en situation de stress cognitif (dysautonomie phasique) (étude 2C).

Parallèlement, nous avons pu montrer que les patients SII présentaient des niveaux d'anxiété trait et de neuroticisme plus élevés que les sujets sains, traduisant ainsi une plus grande vulnérabilité psychologique (étude 3), sans que l'on ait pu retrouver une prévalence plus importante des expériences de stress dans cette population clinique.

Concernant les effets du VFC-BFB en population générale, un résultat majeur a été la validation expérimentale de l'effet psychologique du VFC-BFB chez des sujets sains (étude 4). La pratique de cette méthode (3x5 minutes par jour pendant 24 jours) a permis d'améliorer l'affectivité positive et de diminuer la symptomatologie dépressive des participants. De manière intéressante, ces améliorations cliniques n'étaient pas associées à des changements significatifs des activités autonomiques que ce soit au niveau tonique ou au niveau phasique. Dans cette continuité, les effets du VFC-BFB en termes d'amélioration de l'affectivité positive ont été répliqués chez les patients SII (étude 5A). De plus, conformément à nos attentes, cette étude validait l'effet du VFC-BFB sur la réduction de l'anxiété et sur la diminution du sentiment d'impuissance face à la maladie chez ces patients. Ces améliorations cliniques se manifestaient principalement par une moindre réactivité sympatho-cholinergique émotionnelle pendant une tâche de charge mentale. Il est à souligner que les effets du VFC-BFB ainsi observés étaient indépendants de l'endophénotype autonome des patients SII (étude 5B).

## 2. Contribution de l'étude du système nerveux autonome dans les troubles à symptomatologie somatique

### 2.1. Réflexion sur la méthodologie de la mesure indirecte du système nerveux autonome

L'état fonctionnel du SNA peut être exploré au travers de différents marqueurs permettant de mettre en lumière les activités sympathiques et parasympathiques de manière non invasive. Dans ce cadre, le SNA est de plus en plus étudié que ce soit dans les domaines de la santé mentale ou physique. Toutefois, la qualité méthodologique des mesures indirectes du SNA, notamment la VFC qui est l'un des indicateurs les plus couramment utilisés dans la littérature, est contestable (Billman *et al.*, 2015; Frasch, 2020; Marmarstein *et al.*, 2021).

Dans cette perspective, nous soulignons l'importance de rester critique vis-à-vis de l'interprétation de nos résultats et plus généralement de ceux de la littérature en raison de l'hétérogénéité et de la faible qualité méthodologique de la plupart des études. Il existe une multitude de méthodes d'analyse et d'interprétation des indicateurs autonomiques, et il n'existe aucun consensus sur ceux qui devraient être considérés comme les plus informatifs et dont l'utilisation devrait être privilégiée dans les investigations cliniques.

Tout d'abord, la vmVFC est une mesure indirecte du SNA ce qui, par principe, ne permet pas de mesurer spécifiquement l'activité vagale. De plus, les paramètres de vmVFC semblent plus ou moins sensibles en fonction des conditions expérimentales et des méthodes d'analyse, ce qui peut influencer par exemple la détection de la dysautonomie. Dans ce contexte, notre travail de thèse et d'autres travaux (Lee *et al.*, 2018; Tracy *et al.*, 2016) interrogent sur la sensibilité des indicateurs de la vmVFC. En effet, nous avons vu que des conclusions inverses peuvent être rapportées dépendamment du type d'indicateur utilisé, fréquentiel (HF) ou temporel (RMSSD), alors même que ces deux indicateurs sont censés représenter le tonus vagal (pour revues, Pham *et al.*, 2021; Shaffer &



Ginsberg, 2017). De la même manière, en utilisant différentes mesures possibles d'une même activité fréquentielle (*e.g.*, HF), des résultats opposés peuvent être mis en évidence (Salvioli *et al.*, 2015). Dès lors, des travaux proposent de se référer au RMSSD pour mesurer la vmVFC en réactivité. En effet, celui-ci est moins sensible aux artefacts de mouvements et de respiration que le HF (Bourdillon *et al.*, 2022; Thomas *et al.*, 2019), et ce, même si le rythme respiratoire a été contrôlé car des micro-changements de la fréquence respiratoire peuvent se produire pendant la réalisation d'une tâche (Thomas *et al.*, 2019). Nos travaux sont cohérents avec ces recommandations dans la mesure où le lnHF était plus sensible dans des conditions de repos tandis que le RMSSD l'était davantage dans des conditions de réactivité à une situation aversive.

Dans la même lignée, nous mentionnons la difficulté à mesurer l'état basal des individus qui serait représentatif de leur fonctionnement habituel dans un contexte de mesure en laboratoire et d'une « première visite ». En effet, le contexte expérimental (*e.g.*, en laboratoire, à l'hôpital) et les mesures électrophysiologiques (*e.g.*, électrodes sur le corps) contribuent à un climat anxigène pour les participants, ceci pouvant moduler artificiellement leur état psychophysiologique. La première visite en laboratoire suscite généralement de l'anxiété anticipatoire pour les participants car ils ne connaissent pas les expérimentateurs, le matériel de mesure, les lieux, et sont incertains quant au déroulement du rendez-vous. Dans cette perspective, nous nous questionnons sur la nécessité de mesures répétées pour caractériser le SNA le plus précisément possible.

Pris ensemble, ces éléments sont en faveur de la nécessité de converger vers une pratique standardisée de la mesure du SNA. Afin de rendre les résultats plus facilement comparables entre les différentes études, les méthodologies doivent s'homogénéiser et s'améliorer qualitativement. Pour ce faire, il est fondamental que les études respectent le guide de bonnes pratiques pour les mesures électrophysiologiques neurovégétatives (Grossman & Taylor, 2007; Laborde *et al.*, 2017; Plaza-Florido *et al.*, 2020, 2021; Shaffer & Ginsberg, 2017), analysent conjointement plusieurs indicateurs temporels et fréquentiels, et interprètent ces indicateurs de manière satisfaisante (*e.g.*, LF ne peut pas être considéré comme un index de l'activité sympathique). L'étude combinée de plusieurs indicateurs physiologiques (*e.g.*, parasympathique vagal, sympathique cholinergique et adrénergique), semble également appropriée afin de caractériser plus intégralement le fonctionnement du SNA. De plus, les conditions de mesure du SNA doivent être contrôlées strictement (*e.g.*, les participants doivent bouger le moins possible et ne pas parler ; Brugnera *et al.*, 2018). Enfin, les études de comparaison de groupes doivent appairer les sujets en âge et en genre, contrôler la fréquence respiratoire, le tabagisme, les comorbidités et les traitements pharmaceutiques puisque l'ensemble de ces facteurs influencent significativement les paramètres de VFC (Beauchaine *et al.*, 2019; Natarajan *et al.*, 2020; pour revues, Pham *et al.*, 2021; Shaffer & Ginsberg, 2017).

Finalement, il nous semble important de souligner qu'un point fort de ce travail de thèse, et ce malgré des résultats mitigés, a été d'appliquer une méthodologie rigoureuse de caractérisation du SNA en respectant le guide de bonnes pratiques pour les mesures électrophysiologiques neurovégétatives. Nous avons tenté de contrôler strictement les conditions de mesures du SNA afin de fournir des données pouvant être comparées à d'autres données empiriques futures. Associées à cela, les méthodes de traitement et d'analyse des signaux électrophysiologiques ainsi que nos conditions de mesure ont été rapportées de manière transparente dans le manuscrit. Afin de réduire les divers biais méthodologiques et de contribuer à l'homogénéisation et à l'augmentation de la qualité méthodologique des études portant sur les mesures sympatho-vagales dans les TSS, nous avons inscrit notre étude dans les dernières recommandations proposées dans la méta-analyse de Sadowski et collaborateurs (2021). En outre, afin de se rapprocher le plus possible du véritable état basal physiologique du participant, nous avons enregistré les activités

physiologiques durant 30 minutes, et sélectionné la période la plus représentative de l'état de repos des individus. Cette démarche a permis de recueillir l'activité au repos la moins perturbée par des effets liés au contexte expérimental. Enfin, le profil du SNA a été recherché lors de la seconde session afin de limiter les biais (*e.g.*, anxiété anticipatoire et incertitude) susceptibles de moduler artificiellement l'état psychophysologique des participants.

## 2.2. Piste des endophénotypes autonomiques

Nos résultats laissent suggérer la présence d'une pathophysiologie (*i.e.*, dysautonomie) pouvant être à la fois différentielle au sein d'un même TSS, et commune à plusieurs types de TSS. Les données supplémentaires en cours d'acquisition auprès des patients souffrant de CNEP seront décisives pour appuyer la validité transdiagnostique de ce profil dysautonomique.

En outre, la présente thèse souligne l'importance d'un sous-typage minutieux des patients au regard de la grande variabilité inter-individuelle retrouvée dans ces populations. Nos résultats précurseurs encouragent à poursuivre l'investigation de la piste des endophénotypes autonomiques dans une perspective de sous-classification des TSS afin de compléter les systèmes de classification standards reposant majoritairement sur les symptômes. D'une part, cette piste pourrait expliquer certains résultats divergents quant à l'existence d'une dysautonomie tonique dans les TSS ainsi qu'une partie de la grande variabilité inter-individuelle retrouvée dans ces populations (Pellissier *et al.*, 2014; Pick *et al.*, 2018; Polster *et al.*, 2018). D'autre part, cette piste pourrait permettre d'identifier des sous-groupes de patients plus vulnérables et potentiellement plus à risque de développer des formes chroniques et sévères de la maladie. L'étude de Polster et collègues (2018) a montré par exemple que les patients SII présentant un profil de vmVFC « non sain » signalaient des symptômes gastro-intestinaux plus graves que ceux avec un profil de vmVFC « sain ». De plus, quelques études ont mis en évidence des profils émotionnels plus déficitaires chez des patients SII avec une hypotonie vagale comparativement aux patients dont le tonus vagal était plus élevé (Pellissier *et al.*, 2010a).

Parallèlement, l'identification de profils autonomiques permettrait une sous classification plus spécifique du SII et des CNEP avec pour objectif la mise en place de stratégies de traitement plus adaptées respectant davantage les variabilités inter-individuelles. Traiter les patients comme un seul groupe tendrait à négliger l'hétérogénéité constatée des profils des patients ainsi que leurs différents besoins de traitement (pour revue, Ali & Chen, 2023; Bhatt *et al.*, 2022; pour revues, Lopez & LaFrance, 2022; Reuber & Elger, 2003). Un phénotypage plus précis aiderait les cliniciens à orienter les personnes vers des thérapies plus susceptibles de fonctionner pour elles, ce qui pourrait être pertinent dans une approche de thérapie individualisée.

## 2.3. Piste de la dysautonomie phasique

Selon nous, un apport significatif de ce travail est de fournir des éléments en faveur d'une plus grande sensibilité aux mesures autonomiques réalisées lors d'une tâche (dysautonomie phasique) comparativement aux profils mesurés au repos. Nos travaux confirment en particulier un défaut de l'efficacité des mécanismes d'autorégulation de l'organisme. En effet, les aspects phasiques renvoyant au fonctionnement dynamique du SNA jouent un rôle crucial dans l'adaptabilité de l'organisme pour s'engager ou faire face de manière optimale aux défis environnementaux (Laborde *et al.*, 2018; Porges, 1995, 2007, 2009). Un retrait vagal trop fort ou trop faible a été considéré dans la littérature comme inadapté (Donzella *et al.*, 2000; Elsenbruch *et al.*, 2001; Lim *et al.*, 2022;

Pollatos *et al.*, 2011). Il est toutefois difficile actuellement à associer une signification clinique aux profils de réactivité vagale ; il n'existe d'ailleurs toujours pas de normes afin de déterminer ce qu'est un « bon » retrait vagal en termes d'intensité. La poursuite de l'investigation de la réactivité autonome dans les TSS est donc nécessaire afin, d'une part, d'évaluer la validité de l'existence d'une dysautonomie phasique dans ces pathologies et, d'autre part, de clarifier la signification clinique d'un tel défaut de réactivité sympatho-vagale.

A ce stade de notre connaissance, le lien entre dysautonomie phasique et endophénotype au repos reste encore à confirmer. Compte tenu de la forte intrication entre vmVFC phasique et celle au repos (Park *et al.*, 2014; Spangler & McGinley, 2020; Weber *et al.*, 2010), la piste d'une perturbation plus prononcée de l'engagement du SNA en réactivité lorsque les patients SII présentent un endophénotype dysautonomique doit continuer à être investiguée. La caractérisation intégrale (*i.e.*, tonique et phasique) du SNA chez les patients souffrant de TSS semble donc tout à fait intéressante pour identifier les patients les plus vulnérables aux effets délétères du stress et potentiellement les plus à risque de développer des formes chroniques et graves de la pathologie.

En conclusion, une investigation approfondie des deux pistes proposées dans ce travail de thèse, les endophénotypes autonomiques et la dysautonomie phasique, contribue à mieux caractériser les profils autonomiques des patients. Selon nous, ces points sont essentiels afin d'offrir une lecture supplémentaire de la dysautonomie dans les TSS, ceci allant au-delà de l'étude classique du SNA au repos. Sur la base des apports de cette thèse, la dysautonomie pourrait occuper une place centrale dans l'étiopathogénie des TSS, en particulier en tant que facteur aggravant. Ces anomalies fonctionnelles autonomiques vulnérabiliseraient aux effets délétères du stress et aggraveraient la symptomatologie physique et psychologique. L'étude du SNA dans les TSS pourrait donc constituer une utilité clinique. En effet, le scepticisme voire la réticence à envisager une contribution psychologique aux symptômes somatiques ou à leurs retentissements, retrouvés fréquemment chez les patients somatiseurs, peuvent rendre plus compliqués la démarche diagnostique et l'établissement d'une alliance thérapeutique. Dans ce cadre, la recherche de marqueurs davantage « physiologiques » pourrait favoriser une meilleure acceptation du diagnostic et une adhésion plus forte à la prise en charge.

### **3. Considérations cliniques dans les troubles à symptomatologie somatique**

Dans une approche biopsychosociale du trouble, les travaux de la thèse démontrent, outre des atypies autonomiques, une détresse psychologique significative chez les patients SII. Des facteurs psychologiques sont intéressants à rechercher car ceux-ci sont centraux dans l'étiopathogénie de ces troubles. Les comorbidités psychologiques prédisent de manière significative la sévérité symptomatologique gastro-intestinale (Midenfjord *et al.*, 2021; Phillips *et al.*, 2013) et influencent la chronicisation et la sévérité du trouble (Cao *et al.*, 2020). La perturbation de l'état psychologique a également été associée à une faible qualité de vie et des visites plus fréquentes chez le médecin (pour méta-analyse, Cassar *et al.*, 2020; Sabaté *et al.*, 2020; Sperber *et al.*, 2021). Dès lors, l'approche biopsychosociale des TSS doit être privilégiée avec une évaluation approfondie des différentes dimensions du trouble.

Un autre point à évoquer concerne les expériences de stress, en particulier les traumatismes précoces. De fait, même si nos résultats ne confirment pas nos hypothèses, il n'en semble pas moins nécessaire de rechercher ces antécédents de vie traumatiques. D'une part, car ceux-ci peuvent favoriser le développement du TSS, et d'autre part, car ces événements de vie pourraient aggraver et chroniciser ce trouble, et ce d'autant plus chez les individus

les moins résilients (S. H. Park *et al.*, 2016). Les patients souffrant de TSS n'ont pas systématiquement vécu de traumatismes, mais ceux-ci doivent être néanmoins dépistés. En effet, chez les patients rapportant des antécédents traumatiques, la psychopathologie associée est plus sévère (Boesten *et al.*, 2019) et la symptomatologie fonctionnelle a plus de risque de s'aggraver et de se chroniciser (Lieb *et al.*, 2002; McHugh & Egan, 2023; Selkirk *et al.*, 2008; Spinhoven *et al.*, 2004). Pris ensemble, ces éléments renforcent de nouveau la nécessité d'un sous-phénotypage plus spécifique de ces troubles. Une sous classification plus fine des patients souffrant de TSS à la fois basée sur les profils autonomiques et les profils psychologiques contribuerait à identifier des sous-groupes de patients plus vulnérables et permettrait vraisemblablement d'optimiser les prises en charge, et de prévenir l'évolution vers des formes sévères de la maladie. Cela est d'autant plus pertinent qu'une revue systématique et une méta-analyse récentes ont suggéré que ni les marqueurs psychologiques, ni les critères basés sur les symptômes et/ou les biomarqueurs seuls n'étaient efficaces pour diagnostiquer le SII, alors que la combinaison des symptômes, des biomarqueurs et des marqueurs psychologiques semblait l'être (Graff *et al.*, 2009; Pellissier *et al.*, 2010b; Sood *et al.*, 2015). C'est d'ailleurs dans cette perspective que des auteurs soulignent l'intérêt des critères cognitifs et affectifs ajoutés dans le DSM-5 (pour revue, Martin & Rief, 2011).

Il est toutefois nécessaire de poursuivre la recherche sur les expériences de stress vécues à l'âge adulte, car celles-ci ont été largement moins étudiées que les traumatismes précoces dans les TSS. En effet, des données qualitatives cliniques rapportent que ces facteurs de stress aigu à l'âge adulte sont très fréquemment des facteurs déclencheurs de crises dans le SII ou dans les CNEP (pour revue, Ganju & India, 2019; Rawlings & Reuber, 2016).

#### **4. Intérêt du VFC-BFB comme intervention non médicamenteuse**

##### 4.1. Nécessité d'une structuration scientifique du VFC-BFB

Malgré son utilisation répandue et sa popularité, les données disponibles dans la littérature scientifique sur l'efficacité du VFC-BFB sont loin d'être consensuelles. Une limite majeure concerne le manque d'évaluation du VFC-BFB contre placebo (pour méta-analyses, Lehrer, Kaur, *et al.*, 2020; Sparacio *et al.*, 2021; Thibault & Raz, 2017). De plus, même si ces techniques sont largement considérées comme de la médecine « douce », aucune réglementation de pratique n'existe (Ninot *et al.*, 2018). Or, ces méthodes pourraient contribuer à des effets iatrogènes et/ou indésirables pouvant justifier de prescriptions et/ou de contre-indications (Ninot *et al.*, 2018). Ainsi, dans une perspective d'amélioration des bonnes pratiques cliniques et compte tenu de la part grandissante de la population clinique qui a désormais recours à des techniques non médicamenteuses, une structuration scientifique et thérapeutique du VFC-BFB et des techniques associées (*i.e.*, exercices de respiration à 6 CPM) est indispensable. L'évaluation des effets potentiels de ces interventions non invasives et non pharmacologiques sur les principes de *evidence-based medicine* revêt un enjeu crucial pour valider les intérêts thérapeutiques de cette méthode. Ceci d'autant plus auprès des populations souffrant de pathologies chroniques et incurables (*e.g.*, TSS) pour lesquelles la probabilité de s'orienter vers des thérapies complémentaires est forte. En ce sens, les dernières directives quant à la prise en charge des TSS signalent la nécessité de produire des données basées sur la preuve scientifique en ce qui concerne l'efficacité des interventions non médicamenteuses (pour revues, Fukudo *et al.*, 2021; Lopez & LaFrance, 2022). Une robustesse des travaux de la présente thèse est que ceux-ci répondent au biais méthodologique le plus discuté dans la littérature quant au manque d'évaluation du VFC-BFB contre placebo (pour méta-analyses, Lehrer, Kaur, *et al.*, 2020; Sparacio *et al.*, 2021; Thibault & Raz, 2017). Nous avons testé les effets propres du VFC-BFB contre les effets placebo (condition de contrôle active) et contre les effets non

spécifiques liés aux variations spontanées et à l'effet de contexte (condition de contrôle inactive), ce qui a très rarement été réalisé dans la littérature. Pour ce faire, nous avons appliqué la même méthodologie que celle visant à valider les effets d'une molécule pharmacologique. Cette méthodologie a été très peu utilisée dans le domaine de la psychologie et constitue une contribution majeure de ce travail de thèse en ce qui concerne la validation empirique du VFC-BFB et la découverte de ses mécanismes spécifiques. Nos travaux reposent sur un paradigme strict de l'évaluation de l'efficacité psychophysiologique du VFC-BFB.

Toutefois, les données disponibles à ce jour ne permettent pas d'apprécier convenablement les effets physiologiques du VFC-BFB. Pour ce faire, la recherche sur l'évaluation de l'efficacité physiologique du VFC-BFB nécessiterait un consensus. Les conditions de mesure du SNA doivent être contrôlées strictement et basées sur les recommandations les plus récentes de la littérature (Pham *et al.*, 2021; Plaza-Florido *et al.*, 2020, 2021; Quintana *et al.*, 2016). De plus, au regard de quelques-uns de nos résultats, explorer les effets du VFC-BFB sur la flexibilité du SNA apparaît pertinent. En effet, la tendance à se concentrer sur la modification des niveaux physiologiques toniques plutôt que sur les niveaux phasiques pourrait constituer une limite. Le VFC-BFB étant destiné à augmenter la flexibilité d'un système, il serait préférable que les études évaluant son efficacité utilisent des mesures à la fois au repos et lors de la mobilisation de l'organisme. Or, très peu de travaux s'intéressent à l'effet du VFC-BFB sur l'activité autonome lorsque l'organisme est en situation de mobilisation (*e.g.*, tâche de charge mentale). Les résultats actuels encouragent dès lors à systématiser une exploration combinée tonique et phasique des effets du VFC-BFB. Une des forces de notre étude est qu'elle évaluait également l'effet du VFC-BFB sur le système sympathique, ce qui est rarement réalisé dans ce type de protocole. Une évaluation des effets physiologiques du VFC-BFB par l'étude de plusieurs types d'indicateurs semble appropriée pour caractériser le fonctionnement neurovégétatif le plus précisément possible.

Un autre point à souligner et corroborant la nécessité d'une structuration du VFC-BFB concerne l'absence de protocole standardisé validé pour la pratique du VFC-BFB. Une importante hétérogénéité méthodologique dans l'application de cette méthode en termes de durée d'intervention, de modalités respiratoires ou de conditions de pratique (*e.g.*, interventions courtes *vs.* interventions longues, séances en groupe ou individuelles, séances en laboratoire ou à domicile) a été mise en évidence (pour revue, Lanza *et al.*, 2023). Nos résultats et les données disponibles dans la littérature questionnent la quantité de pratique optimale pour potentialiser les effets du VFC-BFB (*e.g.*, durée totale de l'intervention, durée d'une session de VFC-BFB, entraînements séquencés dans la journée, pratique quotidienne ou hebdomadaire). Dans tous nos travaux, nous avons répliqué des effets cliniques à partir de 24 jours de pratique (3x5 minutes par jour) mais cette durée ne permettait pas d'observer des effets physiologiques. Il est donc possible que des durées plus longues soient nécessaires. Néanmoins, il est difficile de comparer nos résultats à ceux de travaux antérieurs car les durées de pratique sont très hétérogènes (*e.g.*, Karavidas *et al.*, 2007; Lehrer *et al.*, 2003; Lin *et al.*, 2023), ce d'autant plus que les mesures du SNA ne sont pas effectuées de la même manière et ne respectent pas systématiquement les guidelines des mesures neurovégétatives. C'est pourquoi, nous soulignons à nouveau qu'une homogénéisation des méthodologies au travers des études est indispensable.

Finalement, l'ensemble des travaux énumérés dans le manuscrit et nos contributions empiriques convergent ainsi vers la nécessité d'améliorer la qualité méthodologique des études portant sur le VFC-BFB. Il est nécessaire d'examiner ses mécanismes d'action et ses contenus (*e.g.*, dose, durée, fréquence, contexte d'utilisation, intensité), d'évaluer de possibles effets iatrogènes et/ou indésirables pouvant justifier de prescriptions ou de contre-

indications et, enfin, de développer des procédures standardisées. De ce fait, une approche plus individualisée du VFC-BFB nous semble pertinente. Certains modèles théoriques récents proposent notamment des lignes directrices pour augmenter la probabilité de résultats positifs des interventions par BFB (Weerdmeester *et al.*, 2020). Il s'avère important d'identifier les facteurs médiateurs de son efficacité et de comprendre les processus qui conduisent à l'absence, à la présence et/ou à la maximisation de ses effets. Ceci est d'autant plus pertinent que la détection de prédicteurs fiables de la réponse au traitement par VFC-BFB pourrait faciliter les décisions de soins en aidant les cliniciens à orienter les patients vers les thérapies les plus susceptibles de fonctionner pour eux, un objectif étant d'optimiser une « fenêtre d'efficacité » de l'intervention. Cela est particulièrement intéressant dans des TSS où les médecins déclarent que ces derniers sont difficiles à traiter et les patients sont souvent mécontents de leur prise en charge entraînant une perte de confiance à l'égard du corps médical (pour revue, Croicu *et al.*, 2014; Kroenke, 1997; Rask *et al.*, 2016). Ainsi, identifier des variables individuelles permettant de proposer des thérapies plus ciblées avec une plus grande probabilité d'amélioration des symptômes pourrait être une piste particulièrement intéressante dans ces troubles. Dans une perspective de médecine individualisée, déterminer le poids des facteurs individuels dans la sensibilité aux méthodes d'intervention constitue un axe de recherche prometteur. Cela s'inscrit dans une approche systémique et intégrative visant au développement de prises en charge centrées sur l'individu.

#### 4.2. Effets psychophysiologiques du VFC-BFB

Globalement, ces travaux de thèse valident expérimentalement l'efficacité clinique du VFC-BFB dans une approche basée sur la preuve scientifique. Un résultat majeur a été la réplication des effets du VFC-BFB sur l'augmentation de l'affectivité positive observés en population générale et chez les patients TSS. Cela est d'autant plus robuste que nous avons également répliqué les résultats d'une précédente étude que nous avons menée auprès de patients cérébrolésés avec une pratique similaire du VFC-BFB (Minjoz, Ottaviani, *et al.*, 2023). Cette intervention non médicamenteuse constitue donc une méthode puissante pour la prise en charge de certains déficits cognitivo-émotionnels. De plus, il est intéressant de souligner que nous n'avons pas observé d'effets du VFC-BFB sur le SNA au terme de 24 jours de pratique alors que des effets cognitivo-émotionnels étaient déjà objectivables. La difficulté à objectiver un effet du VFC-BFB sur les indicateurs vagues questionne sur les effets physiologiques du VFC-BFB. Un élément fort de nos travaux est que nous répliquons au travers de plusieurs études et dans différentes populations (sujets sains, patients SII, patients cérébrolésés), les effets du VFC-BFB sur des variables cliniques mais qui n'étaient pas associés à des changements significatifs de la *vmVFC*, index du tonus vagal. Néanmoins, ces résultats n'invalident pas nécessairement l'efficacité physiologique du VFC-BFB. Tout d'abord, nous avons souligné plus haut la difficulté d'obtenir une mesure fiable et univoque des afférences vagues au travers de la mesure de la *vmVFC*. Ensuite, il est probable que la technique ait stimulé les afférences vagues contribuant aux effets cliniques, mais celles-ci n'ont pas été mesurées dans nos études. Ces données seraient en faveur d'un mécanisme top-down avec une amélioration de l'état émotionnel précédant les changements au niveau sympathique et parasympathique. Les études menées dans le domaine de la neurostimulation vagale vont dans ce sens (Bonaz *et al.*, 2016, 2020; Mion *et al.*, 2020). Finalement, d'autres interprétations possibles sont que la méthode influencerait d'autres processus physiologiques non mesurés (*e.g.*, anti-inflammatoires, endocriniens, neurovasculaires) (Herhaus *et al.*, 2022, 2023; Robinson *et al.*, 2023). Ainsi, nos résultats sont encourageants mais il est nécessaire de poursuivre la recherche, notamment pour objectiver les mécanismes physiologiques à l'origine



des effets centraux du VFC-BFB, et de tester un protocole avec une période interventionnelle plus longue (*e.g.*, 8 semaines).

#### 4.3. Intérêt thérapeutique dans les troubles à symptomatologie somatique

Le VFC-BFB constitue un outil thérapeutique d'intérêt dans les TSS, en particulier dans la prise en charge des comorbidités psychiatriques. Cette contribution est importante dans l'objectif d'optimiser l'accompagnement des patients souffrant de TSS. En effet, la détresse psychologique module la physiopathologie du SII (Muscatello, 2014; Qin, 2014) et augmente le nombre de crises dans les CNEP (Araújo Filho & Caboclo, 2007; Dimaro *et al.*, 2014). Les comorbidités anxio-dépressives exacerbent la chronicisation et la sévérité du trouble (Cao *et al.*, 2020) et sont des prédicteurs de la gravité des symptômes du SII (Phillips & al 2013). Ces comorbidités affectent négativement l'activité de la maladie, la qualité de vie des patients et, selon des études récentes, augmentent le risque de suicide chez les patients TSS (Blanchard *et al.*, 2008; pour méta-analyse, Cassar *et al.*, 2020; Green *et al.*, 2017; Kämpfer *et al.*, 2016; Pletikosic & Tkalčić, 2016; Sabaté *et al.*, 2020). Dans cette lignée, une revue indique la nécessité de prendre en charge les comorbidités en santé mentale dans les TSS pour limiter les pronostics négatifs à long terme (Staudacher *et al.*, 2023). La réduction de la détresse psychologique par le VFC-BFB est donc susceptible de diminuer des manifestations gastro-intestinales chez les patients, comme cela a été montré plus globalement dans les troubles fonctionnels gastro-intestinaux (Sowder *et al.*, 2010; Stern *et al.*, 2014). Cela pourrait également permettre de prévenir une évolution vers des formes plus sévères de la maladie. Le VFC-BFB pourrait donc, au-delà des effets cognitivo-émotionnels, contribuer à une amélioration de la symptomatologie « somatique » des TSS. Nous soulignons, en outre, que le VFC-BFB offre de nombreux avantages et peut s'avérer une véritable alternative à des prises en charge plus lourdes des patients. En effet, cette technique non invasive est plus facilement implémentable dans les prises en charge que d'autres méthodes de stimulation vagale (*e.g.*, i-VNS) ; relève de dispositifs peu coûteux, faciles d'utilisation et rapides à mettre en place; et permet une pratique ambulatoire en autonomie.

Le VFC-BFB constitue ainsi une intervention non médicamenteuse adaptée dans la prise en charge du SII en complément des traitements médicaux conventionnels généralement insuffisants (Shah *et al.*, 2020). Toutefois, malgré des résultats prometteurs, les données empiriques examinant l'efficacité thérapeutique du VFC-BFB dans les TSS restent insuffisantes, surtout dans les CNEP où les preuves empiriques sont inexistantes. Les applications cliniques de la technique de VFC-BFB en tant qu'intervention transdiagnostique dans les TSS restent encore à définir.

## 5. Limites générales

Un questionnement qui sous-tendait ce travail de thèse était la possibilité que la dysautonomie soit transversale à l'ensemble des TSS. Dans le cadre de la durée de thèse, notre choix a porté sur deux formes très différentes du TSS : l'une « centrale » (CNEP) et l'autre « périphérique » (SII). Malgré un début d'inclusion rapidement mis en œuvre au cours de la thèse, le recrutement des patients avec CNEP s'est avéré difficile. La validation de notre approche transdiagnostique au sein des différentes formes de TSS demande l'inclusion de plus de patients CNEP mais idéalement également de patients avec d'autres formes de TSS (*e.g.*, fibromyalgie, syndrome de fatigue chronique, mouvements anormaux fonctionnels).



Une méta-analyse récente souligne également le risque de sur-inclusion de patients avec une forme SII du TSS (Poon *et al.*, 2022). En effet, une proportion significative de patients SII pourrait souffrir d'une véritable affection organique pouvant expliquer les symptômes gastro-intestinaux (Poon *et al.*, 2022).

Une autre limite à notifier est relative à l'absence de données sur l'état symptomatologique dans lequel les patients se trouvaient lors des passations expérimentales. En effet, au regard de certains travaux (Polster *et al.*, 2018), cet état peut influencer les variables physiologiques mesurées. Une aggravation des symptômes même transitoire pourrait être associée à des perturbations plus prononcées du SNA. De plus, des différences de durée et de gravité de la maladie ont pu moduler l'état neurovégétatif. La mesure du poids de ces facteurs nécessiterait de mener des études longitudinales (pour méta-analyse, Sadowski *et al.*, 2021).

En outre, nos travaux ne mesuraient pas quantitativement l'adhésion des participants à la technique ce qui pourrait constituer une limite supplémentaire. De fait, au regard des taux d'abandon non négligeables (17 % d'abandon chez les sujets sains, 14 % chez les patients SII et 37.5 % chez les patients CNEP), nos prochains travaux devront évaluer l'efficacité de la technique en termes d'acceptabilité. L'objectif était, certes, de valider une technique thérapeutique, mais il est primordial que les patients adhèrent à ce type de prise en charge, ceci d'autant plus dans les TSS où les patients sont souvent mécontents de leur prise en charge ce qui entraîne une perte de confiance à l'égard du corps médical (pour revue, Croicu *et al.*, 2014; Kroenke, 1997; Rask *et al.*, 2016).

Enfin, le manque de puissance statistique sur certaines des analyses réalisées peut constituer une limite de ce travail de thèse. En effet, les analyses de puissance réalisées *a priori* ont reposé sur le critère de jugement principal HF avec comme objectif l'évaluation de l'efficacité du VFC-BFB sur le tonus vagal. Néanmoins, au regard de l'ensemble des autres objectifs de la thèse, il est possible que les tailles d'échantillons estimées n'étaient pas suffisantes pour détecter d'autres effets attendus (*e.g.*, hypotonie vagale dans les TSS). De plus, la mise en place de conditions d'inclusion et d'exclusion rigoureuses a massivement contribué à réduire les tailles d'échantillon des études et à diminuer la puissance statistique des analyses réalisées (J. Cohen, 1988). Nous avons également cherché à réduire l'erreur de type I lors des analyses post-hoc, exploratoires ou issues de comparaisons multiples en utilisant des méthodes de correction du seuil de significativité du résultat obtenu. L'utilisation de la méthode conservatrice de Bonferroni (Bland & Altman, 1995) a pu contribuer à diminuer la puissance de nos analyses (Bender & Lange, 2001). Ainsi, certains résultats tendancieux ou non significatifs sont à interpréter avec précaution et la réalisation d'études de réplication à plus grande échelle sont nécessaires.

Une dernière limite, méthodologique, relève de l'impossibilité de mettre les chercheurs en aveugle quant à l'affectation des individus aux groupes expérimental ou placebo et de la difficulté de concevoir une technique placebo crédible mais non efficace.

## 6. Perspectives de recherche

Des recherches futures devront poursuivre l'investigation du fonctionnement autonome et de la vulnérabilité cognitivo-émotionnelle dans le SII, mais ceci en considérant les différentes formes de SII. De fait, des différences en termes de fonctionnement neurobiologique ont été mises en évidence entre le SII sans antécédent d'infection et le SII post-infectieux (Barbara *et al.*, 2019; Ghoshal, 2022; Porter *et al.*, 2008; Saha *et al.*, 2022). Il est donc possible que les altérations autonomiques soient plus ou moins fortes dépendamment du type de SII. De la même manière, il serait intéressant d'examiner si les patients souffrant d'un SII sans antécédent d'infection présentent un état psychologique comparable à ceux souffrant d'un SII post-infectieux. En effet, seulement

quelques travaux se sont intéressés aux dissimilitudes physiologiques entre les sous-types de SII, et aucune étude n'a tenté de distinguer ces formes de SII en termes de santé mentale. Dans la même lignée, il serait pertinent d'étayer les résultats actuels en prenant en considération le type de symptômes prédominants (SII mixte, SII à dominance constipation et SII à dominance diarrhéique). Une sous classification plus fine des patients souffrant de SII à la fois basée sur les profils autonomiques, les profils psychologiques et les types et formes de SII contribuerait à optimiser les stratégies de soins.

De plus, il serait intéressant d'évaluer si les patients avec un endophénotype dysautonomique (*i.e.*, tonus vagal bas) présentent la vulnérabilité psychologique la plus forte. De fait, la dysautonomie pourrait être appréhendée en tant que facteur d'aggravation dans le sens où les profils de vmVFC les plus extrêmes correspondraient aux tableaux cliniques les plus sévères en termes de manifestations symptomatologiques, de comorbidités psychiatriques et/ou de retentissement fonctionnel.

Toujours dans la perspective de l'investigation de la pathophysiologie des TSS, un projet allant au-delà de ce travail de thèse est en cours et vise à étudier le couplage gastro-encéphalique (SNC – SNE) des patients TSS comparativement aux sujets sains, ceci afin de quantifier la communication électrophysiologique bidirectionnelle (*i.e.*, efférences – afférences) estomac-cerveau. Ces éléments permettront d'étayer les données sur l'intéroception dans les TSS, notamment sur l'intégration neuronale de l'intéroception gastrique.

Par ailleurs, au regard des résultats des travaux de la thèse quant à l'efficacité psychophysiologique du VFC-BFB, nous souhaitons développer de nouveaux protocoles en recherche fondamentale pour mieux comprendre les voies mécanistiques de l'efficacité du VFC-BFB. L'état des connaissances quant aux mécanismes en jeu dans la technique de VFC-BFB demeure parcellaire, ce qui contribue au manque de preuves observées sur l'efficacité de cette technique. Afin d'étayer les connaissances sur les mécanismes d'action du VFC-BFB, nous prévoyons d'examiner de manière standardisée les effets immédiats et à court terme du VFC-BFB (*i.e.*, juste avant, pendant et juste après une session de VFC-BFB) sur les efférences du SNA via plusieurs indicateurs (*e.g.*, indicateurs fréquentiels, indicateurs non linéaires, analyse corrélacionnelle croisée AED et vmVFC) et en mesurant les afférences vagales via les potentiels évoqués cardiaques (*e.g.*, au niveau de l'insula et du cortex préfrontal), ceci contre placebo.

En outre, nous prévoyons prochainement de faire des analyses exploratoires sur l'indicateur de cohérence physiologique afin d'examiner si celui-ci était significativement différent avant et après les 24 jours de VFC-BFB, ceci chez les sujets sains et les patients SII. En effet, Mejía-Mejía et collaborateurs (2018) préconisent d'utiliser cet indicateur pour évaluer l'efficacité physiologique du VFC-BFB. Pour aller plus loin, nous souhaiterions également mesurer un score « d'apprentissage » du VFC-BFB en analysant, par exemple, la progression du score de cohérence cardiaque du logiciel emWave de chacun des participants. Par la suite, il serait intéressant d'examiner si ce score d'apprentissage est corrélé à l'évolution psychophysiologique des individus. Dans ce cadre, nous pourrions nous attendre à ce que les personnes qui ont le mieux performé au VFC-BFB (*i.e.*, qui ont le plus respiré à leur fréquence de résonance et potentiellement le plus stimulé leur nerf vague) présentent les effets psychophysiologiques les plus forts à la suite de la période interventionnelle.

Dans une perspective de médecine individualisée, il paraît intéressant d'évaluer d'autres modérateurs de l'efficacité du VFC-BFB tels que le besoin de contrôle des individus. En effet, compte tenu de la possibilité de contrôler une activité inhérente à notre fonctionnement biologique qui n'est normalement pas contrôlable, il pourrait être attendu que des personnes avec un fort besoin de contrôle soient plus enclines à réussir la tâche de

VFC-BFB. Ces données permettraient de tester empiriquement le modèle théorique de Weerdmeester et collaborateurs (2020) proposant des caractéristiques individuelles psychologiques comme modératrices de l'efficacité des techniques de BFB.

Finalement, un dernier projet serait de s'orienter vers une approche combinée des interventions non médicamenteuses innovantes. Pour ce faire, un projet collaboratif (LIP/PC2S, LPNC, et laboratoire de Cognition, Neurosciences, Affect et Comportement [COGNAC] de l'Université du Québec à Trois-Rivières) prévoit de quantifier si l'utilisation combinée de deux méthodes non médicamenteuses, le VFC-BFB et les méthodes de stimulation cérébrale directe (stimulation transcrânienne à courant direct [tDCS]) (Salehinejad *et al.*, 2022), permettrait de potentialiser les effets respectifs de ces dernières sur la régulation neurophysiologique (efférences et afférences SNA) et sur les capacités de régulation émotionnelle. Récemment, des travaux ont montré que la combinaison de ces deux interventions pouvait potentialiser les effets de chacune d'elle (Schlatter *et al.*, 2021). La combinaison VFC-BFB/tDCS pourrait donc constituer une méthode efficiente d'amélioration du fonctionnement psycho-physiologique qui demande à être examinée. En particulier, la stimulation du cortex préfrontal par la tDCS nous paraît pertinente compte tenu de son implication dans les mécanismes d'action du VFC-BFB (voir chapitre 4, partie 1.2). Ce projet visera à déterminer comment optimiser les protocoles de VFC-BFB et de tDCS pour leur donner une "pertinence thérapeutique".

---

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- Aaron, L. A., & Buchwald, D. (2001). A Review of the Evidence for Overlap among Unexplained Clinical Conditions. *Annals of Internal Medicine*, *134*(9\_Part\_2), 868. [https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-9\\_Part\\_2-200105011-00011](https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-9_Part_2-200105011-00011)
- Adams, L., & Turk, D. (2015). Psychosocial Factors and Central Sensitivity Syndromes. *Current Rheumatology Reviews*, *11*(2), 96-108. <https://doi.org/10.2174/1573397111666150619095330>
- Adamsson, A., & Bernhardsson, S. (2018). Symptoms that may be stress-related and lead to exhaustion disorder: A retrospective medical chart review in Swedish primary care. *BMC Family Practice*, *19*(1), 172. <https://doi.org/10.1186/s12875-018-0858-7>
- Afari, N., Ahumada, S. M., Wright, L. J., Mostoufi, S., Golnari, G., Reis, V., & Cuneo, J. G. (2014). Psychological Trauma and Functional Somatic Syndromes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosomatic Medicine*, *76*(1), 2-11. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000010>
- Afari, N., Schmaling, K. B., Herrell, R., Hartman, S., Goldberg, J., & Buchwald, D. S. (2000). Coping strategies in twins with chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, *48*(6), 547-554. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(00\)00093-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(00)00093-3)
- Aggarwal, A., Cutts, T. F., Abell, T. L., Cardoso, S., Familoni, B., Bremer, J., & Karas, J. (1994). Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. *Gastroenterology*, *106*(4), 945-950. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(94\)90753-6](https://doi.org/10.1016/0016-5085(94)90753-6)
- Aggarwal, V. R., McBeth, J., Zakrzewska, J. M., Lunt, M., & Macfarlane, G. J. (2006). The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: Do they have common associated factors? *International Journal of Epidemiology*, *35*(2), 468-476. <https://doi.org/10.1093/ije/dyi265>
- Agorastos, A., & Chrousos, G. P. (2022). The neuroendocrinology of stress: The stress-related continuum of chronic disease development. *Molecular Psychiatry*, *27*(1), 502-513. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01224-9>
- Agorastos, A., Heinig, A., Stiedl, O., Hager, T., Sommer, A., Müller, J. C., Schruers, K. R., Wiedemann, K., & Demiralay, C. (2019). Vagal effects of endocrine HPA axis challenges on resting autonomic activity assessed by heart rate variability measures in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology*, *102*, 196-203. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.12.017>
- Agorastos, A., Pervanidou, P., Chrousos, G. P., & Baker, D. G. (2019). Developmental Trajectories of Early Life Stress and Trauma: A Narrative Review on Neurobiological Aspects Beyond Stress System Dysregulation. *Frontiers in Psychiatry*, *10*, 118. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00118>
- Agorastos, A., Pervanidou, P., Chrousos, G. P., & Kolaitis, G. (2018). Early life stress and trauma: Developmental neuroendocrine aspects of prolonged stress system dysregulation. *Hormones*, *17*(4), Article 4. <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0065-x>
- Agostoni, E., Chinnock, J. E., Daly, M. D. B., & Murray, J. G. (1957). Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat. *The Journal of Physiology*, *135*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1957.sp005703>
- Aizawa, E., Sato, Y., Kochiyama, T., Saito, N., Izumiyama, M., Morishita, J., Kanazawa, M., Shima, K., Mushiake, H., Hongo, M., & Fukudo, S. (2012). Altered Cognitive Function of Prefrontal Cortex During Error Feedback in Patients With Irritable Bowel Syndrome, Based on fMRI and Dynamic Causal Modeling. *Gastroenterology*, *143*(5), Article 5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.07.104>
- Akselrod, S., Gordon, D., Ubel, F. A., Shannon, D. C., Berger, A. C., & Cohen, R. J. (1981). Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science (New York, N.Y.)*, *213*(4504), 220-222. <https://doi.org/10.1126/science.6166045>
- Aletaha, D., Neogi, T., Silman, A. J., Funovits, J., Felson, D. T., Bingham, C. O., Birnbaum, N. S., Burmester, G. R., Bykerk, V. P., Cohen, M. D., Combe, B., Costenbader, K. H., Dougados, M., Emery, P., Ferraccioli, G., Hazes, J. M. W., Hobbs, K., Huizinga, T. W. J., Kavanaugh, A., ... Hawker, G. (2010). 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, *62*(9), 2569-2581. <https://doi.org/10.1002/art.27584>

- Ali, M. K., & Chen, J. D. Z. (2023). Roles of Heart Rate Variability in Assessing Autonomic Nervous System in Functional Gastrointestinal Disorders : A Systematic Review. *Diagnostics*, 13(2), 293. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020293>
- Allen, A. P., Kennedy, P. J., Cryan, J. F., Dinan, T. G., & Clarke, G. (2014). Biological and psychological markers of stress in humans : Focus on the Trier Social Stress Test. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 38, 94-124. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.11.005>
- Allen, J. (2007). Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiological Measurement*, 28(3), R1-R39. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/28/3/R01>
- Altman, P. L., In Katz, D. D., & In Grebe, R. M. (1958). Handbook of respiration. Saunders.
- Altschuler, S. M., Bao, X., Bieger, D., Hopkins, D. A., & Miselis, R. R. (1989). Viscerotopic representation of the upper alimentary tract in the rat : Sensory ganglia and nuclei of the solitary and spinal trigeminal tracts. *The Journal of Comparative Neurology*, 283(2), 248-268. <https://doi.org/10.1002/cne.902830207>
- Amarengo, G., Jousse, M., & Manceau, P. (2018). La miction cognitive. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 202(8-9), 1803-1816. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)30186-4](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)30186-4)
- An, E., Nolty, A. A. T., Amano, S. S., Rizzo, A. A., Buckwalter, J. G., & Rensberger, J. (2020). Heart Rate Variability as an Index of Resilience. *Military medicine*, 185(3-4), 363-369. <https://doi.org/10.1093/milmed/usz325>
- Andresen, M. C., Doyle, M. W., Jin, Y.-H., & Bailey, T. W. (2006). Cellular Mechanisms of Baroreceptor Integration at the Nucleus Tractus Solitarius. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 940(1), 132-141. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03672.x>
- Appelhans, B. M., & Luecken, L. J. (2006). Heart Rate Variability as an Index of Regulated Emotional Responding. *Review of General Psychology*, 10(3), Article 3. <https://doi.org/10.1037/1089-2680.10.3.229>
- Araújo Filho, G. M. D., & Caboclo, L. O. S. F. (2007). Anxiety and mood disorders in psychogenic nonepileptic seizures. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 13(4 suppl 1), 28-31. <https://doi.org/10.1590/S1676-26492007000500006>
- Asadi-Pooya, A. A. (2016). Biological underpinnings of psychogenic nonepileptic seizures : Directions for future research. *Neurological Sciences*, 37(7), 1033-1038. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2540-y>
- Asadi-Pooya, A. A. (2020). International multicenter studies on psychogenic nonepileptic seizures : A systematic review. *Psychiatry Research*, 285, 112812. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112812>
- Asadi-Pooya, A. A. (2021). Incidence and prevalence of psychogenic nonepileptic seizures (functional seizures) : A systematic review and an analytical study. *International Journal of Neuroscience*, 1-6. <https://doi.org/10.1080/00207454.2021.1942870>
- Asadi-Pooya, A. A., & Homayoun, M. (2020). Medical comorbidities in patients with psychogenic non-epileptic seizures (functional seizures). *Neurological Sciences*, 41(8), 2143-2146. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04315-7>
- Asadi-Pooya, A. A., Valente, K., Alessi, R., & Tinker, J. (2017). Semiology of psychogenic nonepileptic seizures : An international cross-cultural study. *Epilepsy & Behavior*, 75, 210-212. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.016>
- Aujoulat, I., Marcolongo, R., Bonadiman, L., & Deccache, A. (2008). Reconsidering patient empowerment in chronic illness : A critique of models of self-efficacy and bodily control. *Social Science & Medicine*, 66(5), 1228-1239. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2007.11.034>
- Auxéméry, Y., Hubsch, C., & Fidelle, G. (2011). Crises psychogènes non épileptiques. Revue de la littérature. *L'Encéphale*, 37(2), Article 2. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2010.04.009>
- Aziz, Q., & Thompson, D. G. (1998). Brain-gut axis in health and disease. *Gastroenterology*, 114(3), 559-578. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(98\)70540-2](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(98)70540-2)
- Azpiroz, f., bouin, m., camilleri, m., mayer, e. a., poitras, p., serra, j., & spiller, r. c. (2007). Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders. *Neurogastroenterology & Motility*, 19(s1), 62-88. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2006.00875.x>
- Azzalini, D., Rebollo, I., & Tallon-Baudry, C. (2019). Visceral Signals Shape Brain Dynamics and Cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 23(6), Article 6. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.03.007>

- Babchenko, A., Davidson, E., Ginosar, Y., Kurz, V., Faib, I., Adler, D., & Nitzan, M. (2001). Photoplethysmographic measurement of changes in total and pulsatile tissue blood volume, following sympathetic blockade. *Physiological Measurement*, 22(2), 389-396. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/22/2/310>
- Babo-Rebello, M., Richter, C. G., & Tallon-Baudry, C. (2016). Neural Responses to Heartbeats in the Default Network Encode the Self in Spontaneous Thoughts. *The Journal of Neuroscience*, 36(30), Article 30. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0262-16.2016>
- Bagayogo, I. P., Interian, A., & Escobar, J. I. (2013). Transcultural Aspects of Somatic Symptoms in the Context of Depressive Disorders. In R. D. Alarcón (Éd.), *Advances in Psychosomatic Medicine* (Vol. 33, p. 64-74). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000350057>
- Bakeman, R. (2005). Recommended effect size statistics for repeated measures designs. *Behavior Research Methods*, 37(3), 379-384. <https://doi.org/10.3758/BF03192707>
- Bakvis, P., Roelofs, K., Kuyk, J., Edelbroek, P. M., Swinkels, W. A. M., & Spinhoven, P. (2009). Trauma, stress, and preconscious threat processing in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*, 50(5), Article 5. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01862.x>
- Barbara, G., Cremon, C., De Giorgio, R., Dothel, G., Zecchi, L., Bellacosa, L., Carini, G., Stanghellini, V., & Corinaldesi, R. (2011). Mechanisms Underlying Visceral Hypersensitivity in Irritable Bowel Syndrome. *Current Gastroenterology Reports*, 13(4), 308-315. <https://doi.org/10.1007/s11894-011-0195-7>
- Barbara, G., De Giorgio, R., Stanghellini, V., Cremon, C., & Corinaldesi, R. (2002). A role for inflammation in irritable bowel syndrome? *Gut*, 51(Supplement 1), i41-i44. [https://doi.org/10.1136/gut.51.suppl\\_1.i41](https://doi.org/10.1136/gut.51.suppl_1.i41)
- Barbara, G., Grover, M., Bercik, P., Corsetti, M., Ghoshal, U. C., Ohman, L., & Rajilić-Stojanović, M. (2019). Rome Foundation Working Team Report on Post-Infection Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 156(1), 46-58.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.07.011>
- Barbara, G., Stanghellini, V., De Giorgio, R., Cremon, C., Cottrell, G. S., Santini, D., Pasquinelli, G., Morselli-Labate, A. M., Grady, E. F., Bunnett, N. W., Collins, S. M., & Corinaldesi, R. (2004). Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 126(3), 693-702. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.11.055>
- Barkmann, C., Braehler, E., Schulte-Markwort, M., & Richteric, A. (2011). Chronic somatic complaints in adolescents : Prevalence, predictive validity of the parent reports, and associations with social class, health status, and psychosocial distress. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 46(10), Article 10. <https://doi.org/10.1007/s00127-010-0273-4>
- Barsky, A. J. (1998). *A COMPREHENSIVE APPROACH TO THE CHRONICALLY SOMATIZING PATIENT*. 6.
- Barsky, A. J. (2002). Nonspecific Medication Side Effects and the Nocebo Phenomenon. *JAMA*, 287(5), 622. <https://doi.org/10.1001/jama.287.5.622>
- Barsky, A. J., Goodson, J. D., Lane, R. S., & Cleary, P. D. (1988). The amplification of somatic symptoms.: *Psychosomatic Medicine*, 50(5), 510-519. <https://doi.org/10.1097/00006842-198809000-00007>
- Barsky, A. J., Peekna, H. M., & Borus, J. F. (2001). Somatic symptom reporting in women and men. *Journal of General Internal Medicine*, 16(4), 266-275. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016004266.x>
- Barsky, A. J., & Wyshak, G. (1990). Hypochondriasis and Somatosensory Amplification. *British Journal of Psychiatry*, 157(3), 404-409. <https://doi.org/10.1192/bjp.157.3.404>
- Baslet, G., Bajestan, S. N., Aybek, S., Modirrousta, M., D.Clin.Psy, J. P., Cavanna, A., Perez, D. L., Lazarow, S. S., Raynor, G., Voon, V., Ducharme, S., & LaFrance, W. C. (2021). Evidence-Based Practice for the Clinical Assessment of Psychogenic Nonepileptic Seizures : A Report From the American Neuropsychiatric Association Committee on Research. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 33(1), 27-42. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.19120354>
- Baslet, G., Seshadri, A., Bermeo-Ovalle, A., Willment, K., & Myers, L. (2016). Psychogenic Non-epileptic Seizures : An Updated Primer. *Psychosomatics*, 57(1), Article 1. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2015.10.004>
- Beauchaine, T. P., Bell, Z., Knapton, E., McDonough-Caplan, H., Shader, T., & Zisner, A. (2019). Respiratory sinus arrhythmia reactivity across empirically based structural dimensions of psychopathology : A meta-analysis. *Psychophysiology*, 56(5), e13329. <https://doi.org/10.1111/psyp.13329>



- Beauchaine, T. P., & Thayer, J. F. (2015). Heart rate variability as a transdiagnostic biomarker of psychopathology. *International Journal of Psychophysiology*, *98*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1016/j.jpsycho.2015.08.004>
- Beer, N. R., Soroker, N., Bornstein, N. M., & Leurer, M. K. (2017). Association between cardiac autonomic control and cognitive performance among patients post stroke and age-matched healthy controls—An exploratory pilot study. *Neurological Sciences*, *38*(11), 2037-2043. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3097-0>
- Behm, A. C., Hüsing, P., Löwe, B., & Toussaint, A. (2021). Persistence rate of DSM-5 somatic symptom disorder : 4-year follow-up in patients from a psychosomatic outpatient clinic. *Comprehensive Psychiatry*, *110*, 152265. <https://doi.org/10.1016/j.comppsycho.2021.152265>
- Behrouz, R., Heriaud, L., & Benbadis, S. R. (2006). Late-onset psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior*, *8*(3), 649-650. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.02.003>
- Bellinghausen, L., Collange, J., Botella, M., Emery, J.-L., & Albert, É. (2009). Validation factorielle de l'échelle française de stress perçu en milieu professionnel. *Santé Publique*, *21*(4), Article 4. <https://doi.org/10.3917/pub.094.0365>
- Benarroch, E. E. (1993). The Central Autonomic Network : Functional Organization, Dysfunction, and Perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, *68*(10), Article 10. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(12\)62272-1](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(12)62272-1)
- Benarroch, E. E. (2007). Enteric nervous system : Functional organization and neurologic implications. *Neurology*, *69*(20), 1953-1957. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000281999.56102.b5>
- Benarroch, E. E. (2012). Central Autonomic Control. In *Primer on the Autonomic Nervous System* (p. 9-12). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386525-0.00002-0>
- Benbadis, S. R., & Allen Hauser, W. (2000). An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*, *9*(4), Article 4. <https://doi.org/10.1053/seiz.2000.0409>
- Bender, R., & Lange, S. (2001). Adjusting for multiple testing—When and how? *Journal of Clinical Epidemiology*, *54*(4), 343-349. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(00\)00314-0](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(00)00314-0)
- Benedek, M., & Kaernbach, C. (2010). Decomposition of skin conductance data by means of nonnegative deconvolution. *Psychophysiology*. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2009.00972.x>
- Benichou, T., Pereira, B., Mermillod, M., Tauveron, I., Pfabigan, D., Maqdasy, S., & Dutheil, F. (2018). Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus : A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, *13*(4), e0195166. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195166>
- Berens, S., Banzhaf, P., Baumeister, D., Gauss, A., Eich, W., Schaefer, R., & Tesarz, J. (2020). Relationship between adverse childhood experiences and illness anxiety in irritable bowel syndrome – The impact of gender. *Journal of Psychosomatic Research*, *128*, 109846. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.109846>
- Berna, G., Ott, L., & Nandrino, J.-L. (2014). Effects of Emotion Regulation Difficulties on the Tonic and Phasic Cardiac Autonomic Response. *PLoS ONE*, *9*(7), e102971. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102971>
- Bernard, C. (1865). *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*. 205.
- Bernardi, L., Porta, C., Gabutti, A., Spicuzza, L., & Sleight, P. (2001). Modulatory effects of respiration. *Autonomic Neuroscience*, *90*(1-2), Article 1-2. [https://doi.org/10.1016/S1566-0702\(01\)00267-3](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(01)00267-3)
- Bernstein, D. P., Stein, J. A., Newcomb, M. D., Walker, E., Pogge, D., Ahluvalia, T., Stokes, J., Handelsman, L., Medrano, M., Desmond, D., & Zule, W. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*, *27*(2), Article 2. [https://doi.org/10.1016/S0145-2134\(02\)00541-0](https://doi.org/10.1016/S0145-2134(02)00541-0)
- Berntson, G. G., Bigger, J. T., Jr, Eckberg, D. L., Grossman, P., Kaufmann, P. G., Malik, M., Nagaraja, H. N., Porges, S. W., Saul, J. P., Stone, P. H., & van der Molen, M. W. (1997). Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, *34*(6), 623-648. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140.x>
- Berntson, G. G., Gianaros, P. J., & Tsakiris, M. (2018). *Interoception and the autonomic nervous system : Bottom-up meets top-down* (Vol. 1). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oso/9780198811930.003.0001>
- Berthoud, H.-R., & Neuhuber, W. L. (2000). Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Autonomic Neuroscience*, *85*(1-3), Article 1-3. [https://doi.org/10.1016/S1566-0702\(00\)00215-0](https://doi.org/10.1016/S1566-0702(00)00215-0)



- Bestel, J., Clairambault, J., Médigue, C., Monti, A., & Sorine, M. (2000). Le système cardio-vasculaire et sa régulation par le système nerveux autonome : Modélisation et mesures. *ESAIM: Proceedings*, 9, 65-92. <https://doi.org/10.1051/proc:2000013>
- Bhatt, R. R., Gupta, A., Labus, J. S., Liu, C., Vora, P. P., Jean Stains, Naliboff, B. D., & Mayer, E. A. (2022). A neuropsychosocial signature predicts longitudinal symptom changes in women with irritable bowel syndrome. *Molecular Psychiatry*, 27(3), 1774-1791. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01375-9>
- Bibbey, A., Carroll, D., Roseboom, T. J., Phillips, A. C., & de Rooij, S. R. (2013). Personality and physiological reactions to acute psychological stress. *International Journal of Psychophysiology*, 90(1), 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.10.018>
- Bibevski, S., & Dunlap, M. E. (2011). Evidence for impaired vagus nerve activity in heart failure. *Heart Failure Reviews*, 16(2), Article 2. <https://doi.org/10.1007/s10741-010-9190-6>
- Billman, G. E. (2011). Heart Rate Variability? A Historical Perspective. *Frontiers in Physiology*, 2. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00086>
- Billman, G. E. (2013a). The effect of heart rate on the heart rate variability response to autonomic interventions. *Frontiers in Physiology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00222>
- Billman, G. E. (2013b). The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Frontiers in Physiology*, 4. <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00026>
- Billman, G. E., Huikuri, H. V., Sacha, J., & Trimmel, K. (2015). An introduction to heart rate variability : Methodological considerations and clinical applications. *Frontiers in Physiology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00055>
- Black, C. J., Drossman, D. A., Talley, N. J., Ruddy, J., & Ford, A. C. (2020). Functional gastrointestinal disorders : Advances in understanding and management. *The Lancet*, 396(10263), 1664-1674. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32115-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32115-2)
- Black, C. J., Yuan, Y., Selinger, C. P., Camilleri, M., Quigley, E. M. M., Moayyedi, P., & Ford, A. C. (2020). Efficacy of soluble fibre, antispasmodic drugs, and gut-brain neuromodulators in irritable bowel syndrome : A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 5(2), 117-131. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30324-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30324-3)
- Blais, M. R., Vallerand, R. J., Pelletier, L. G., & Brière, N. M. (1989). L'échelle de satisfaction de vie : Validation canadienne-française du « Satisfaction with Life Scale. » *Canadian Journal of Behavioural Science / Revue canadienne des sciences du comportement*, 21(2), Article 2. <https://doi.org/10.1037/h0079854>
- Blanchard, E. B., Lackner, J. M., Jaccard, J., Rowell, D., Carosella, A. M., Powell, C., Sanders, K., Krasner, S., & Kuhn, E. (2008). The role of stress in symptom exacerbation among IBS patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 64(2), Article 2. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.10.010>
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1995). Statistics notes : Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 1 - correlation within subjects. *BMJ*, 310(6977), 446-446. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6977.446>
- Boesch, M., Sefidan, S., Ehlert, U., Annen, H., Wyss, T., Steptoe, A., & La Marca, R. (2014). Mood and autonomic responses to repeated exposure to the Trier Social Stress Test for Groups (TSST-G). *Psychoneuroendocrinology*, 43, 41-51. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.02.003>
- Boesten, N., Myers, L., & Wijnen, B. (2019). Quality of life and psychological dysfunction in traumatized and nontraumatized patients with psychogenic nonepileptic seizures (PNES). *Epilepsy & Behavior*, 92, 341-344. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.01.024>
- Bogaerts, K., Walentynowicz, M., Van Den Houte, M., Constantinou, E., & Van den Bergh, O. (2022). The Interoceptive Sensitivity and Attention Questionnaire : Evaluating Aspects of Self-Reported Interoception in Patients With Persistent Somatic Symptoms, Stress-Related Syndromes, and Healthy Controls. *Psychosomatic Medicine*, 84(2). [https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/2022/02000/The\\_Interoceptive\\_Sensitivity\\_and\\_Attention.16.aspx](https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/2022/02000/The_Interoceptive_Sensitivity_and_Attention.16.aspx)
- Bogut, A., Martinac, M., Pravdić, D., Karin, M., Volarić, M., Bevanda Glibo, D., Babić, E., Babić, D., & Bevanda, M. (2022). Personality Traits and Health Related Quality of Life in Patients with Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease. *Psychiatr Danub*, 34(Suppl 10), 53-62. PubMed.
- Bonaz, B. (2010). Communication entre cerveau et intestin. *La Revue de Médecine Interne*, 31(8), 581-585. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2009.09.035>

- Bonaz, B., Bazin, T., & Pellissier, S. (2018). The Vagus Nerve at the Interface of the Microbiota-Gut-Brain Axis. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 49. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00049>
- Bonaz, B., & Bernstein, C. N. (2013). Brain-Gut Interactions in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 144(1), Article 1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.10.003>
- Bonaz, B., Lane, R. D., Oshinsky, M. L., Kenny, P. J., Sinha, R., Mayer, E. A., & Critchley, H. D. (2021). Diseases, Disorders, and Comorbidities of Interoception. *Trends in Neurosciences*, 44(1), 39-51. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.09.009>
- Bonaz, B., & Pellissier, S. (2013). Mon cerveau et mon intestin communiquent, parfois mal ! *Pratique Neurologique - FMC*, 4(4), 240-257. <https://doi.org/10.1016/j.praneu.2013.10.004>
- Bonaz, B., Pellissier, S., Sinniger, V., Clarençon, D., Peinnequin, A., & Canini, F. (2012). The Irritable Bowel Syndrome : How Stress Can Affect the Amygdala Activity and the Brain-Gut Axis. In B. Ferry (Éd.), *The Amygdala—A Discrete Multitasking Manager*. InTech. <https://doi.org/10.5772/52066>
- Bonaz, B., Sinniger, V., Hoffmann, D., Clarençon, D., Mathieu, N., Dantzer, C., Vercueil, L., Picq, C., Trocmé, C., Faure, P., Cracowski, J.-L., & Pellissier, S. (2016). Chronic vagus nerve stimulation in Crohn's disease : A 6-month follow-up pilot study. *Neurogastroenterology & Motility*, 28(6), 948-953. <https://doi.org/10.1111/nmo.12792>
- Bonaz, B., Sinniger, V., & Pellissier, S. (2020). Targeting the cholinergic anti-inflammatory pathway with vagus nerve stimulation in patients with Covid-19? *Bioelectronic Medicine*, 6(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s42234-020-00051-7>
- Bonvanie, I. J., Janssens, K. A. M., Rosmalen, J. G. M., & Oldehinkel, A. J. (2017). Life events and functional somatic symptoms : A population study in older adolescents. *British Journal of Psychology*, 108(2), 318-333. <https://doi.org/10.1111/bjop.12198>
- Bornemann, B., Kovacs, P., & Singer, T. (2019). Voluntary upregulation of heart rate variability through biofeedback is improved by mental contemplative training. *Scientific Reports*, 9(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44201-7>
- Bornstein, R. F., & Gold, S. H. (2008). Comorbidity of Personality Disorders and Somatization Disorder : A Meta-analytic Review. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 30(2), 154-161. <https://doi.org/10.1007/s10862-007-9052-2>
- Boucsein, W. (2012). Electrodermal activity, 2nd ed. *Electrodermal activity, 2nd ed.*, xviii, 618-xviii, 618. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-1126-0>
- Bourdillon, N., Yazdani, S., Vesin, J.-M., Schmitt, L., & Millet, G. P. (2022). RMSSD Is More Sensitive to Artifacts Than Frequency-Domain Parameters : Implication in Athletes' Monitoring. *Journal of Sports Science and Medicine*, 260-266. <https://doi.org/10.52082/jssm.2022.260>
- Bourke, J. H., Langford, R. M., & White, P. D. (2015). The common link between functional somatic syndromes may be central sensitisation. *Journal of Psychosomatic Research*, 78(3), 228-236. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.01.003>
- Bouvenot, G. (2003). *État de la controverse éthique et méthodologique*.
- Bowman, E. S. (2018). Posttraumatic Stress Disorder, Abuse, and Trauma : Relationships to Psychogenic Nonepileptic Seizures. In W. C. LaFrance, Jr & S. C. Schachter (Éds.), *Gates and Rowan's Nonepileptic Seizures* (4<sup>e</sup> éd., p. 231-244). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/9781316275450.023>
- Bradford, K., Shih, W., Videlock, E. J., Presson, A. P., Naliboff, B. D., Mayer, E. A., & Chang, L. (2012). Association Between Early Adverse Life Events and Irritable Bowel Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10(4), Article 4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.12.018>
- Brassard, M. R., Hart, S. N., & Hardy, D. B. (2000). Psychological and Emotional Abuse of Children. In R. T. Ammerman & M. Hersen (Éds.), *Case Studies in Family Violence* (p. 293-319). Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4171-4\\_14](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-4171-4_14)
- Breit, S., Kupferberg, A., Rogler, G., & Hasler, G. (2018). Vagus Nerve as Modulator of the Brain-Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 44. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00044>
- Brennan, M., Palaniswami, M., & Kamen, P. (2002). Poincaré plot interpretation using a physiological model of HRV based on a network of oscillators. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 283(5), H1873-H1886. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00405.2000>

- Brislin, R. W. (1970). Back-Translation for Cross-Cultural Research. *Journal of Cross-Cultural Psychology, 1*(3), 185-216. <https://doi.org/10.1177/135910457000100301>
- Brosschot, J. F., Verkuil, B., & Thayer, J. F. (2017). Exposed to events that never happen : Generalized unsafety, the default stress response, and prolonged autonomic activity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 74*, 287-296. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.019>
- Brosschot, J. F., Verkuil, B., & Thayer, J. F. (2018). Generalized Unsafety Theory of Stress : Unsafe Environments and Conditions, and the Default Stress Response. *Int. J. Environ. Res. Public Health, 27*.
- Brown, R. J. (2004). Psychological Mechanisms of Medically Unexplained Symptoms : An Integrative Conceptual Model. *Psychological Bulletin, 130*(5), 793-812. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.5.793>
- Brown, R. J. (2007). Introduction to the special issue on medically unexplained symptoms : Background and future directions. *Clinical Psychology Review, 27*(7), Article 7. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.07.003>
- Brown, R. J., & Reuber, M. (2016). Towards an integrative theory of psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Clinical Psychology Review, 47*, 55-70. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.06.003>
- Brown, R. J., Syed, T. U., Benbadis, S., LaFrance, W. C., & Reuber, M. (2011). Psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior, 22*(1), 85-93. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.02.016>
- Brown, T. E., Beightol, L. A., Koh, J., & Eckberg, D. L. (1993). Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *Journal of Applied Physiology, 75*(5), Article 5. <https://doi.org/10.1152/jappl.1993.75.5.2310>
- Bruchon-Schweitzer, M., & Paulhan, I. (1993). Inventaire d'Anxiété Trait-état. Forme Y. STAI-Y. Paris: Les éditions du Centre de Psychologie Appliquée.
- Bruchon-Schweitzer, M., Rasclé, N., Cousson-Gélie, F., Sifakis, Y., & Constant, A. (2003). *Le questionnaire de soutien social de Sarason (S. 20)*.
- Brugnera, A., Zarbo, C., Tarvainen, M. P., Carlucci, S., Tasca, G. A., Adorni, R., Auteri, A., & Compare, A. (2019). Higher levels of Depressive Symptoms are Associated with Increased Resting-State Heart Rate Variability and Blunted Reactivity to a Laboratory Stress Task among Healthy Adults. *Applied Psychophysiology and Biofeedback, 44*(3), 221-234. <https://doi.org/10.1007/s10484-019-09437-z>
- Brugnera, A., Zarbo, C., Tarvainen, M. P., Marchettini, P., Adorni, R., & Compare, A. (2018). Heart rate variability during acute psychosocial stress : A randomized cross-over trial of verbal and non-verbal laboratory stressors. *International Journal of Psychophysiology, 127*, 17-25. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.02.016>
- Büchel, C., Geuter, S., Sprenger, C., & Eippert, F. (2014). Placebo Analgesia : A Predictive Coding Perspective. *Neuron, 81*(6), 1223-1239. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.02.042>
- Budtz-Lilly, A. (2015). *Bodily distress syndrome : A new diagnosis for functional disorders in primary care?* 10.
- Bulut, N. S., Würz, A., Yorguner Küpeli, N., Çarkaxhiu Bulut, G., & Sungur, M. Z. (2018). Heart rate variability response to affective pictures processed in and outside of conscious awareness : Three consecutive studies on emotional regulation. *International Journal of Psychophysiology, 129*, 18-30. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.05.006>
- Burton, C., Fink, P., Henningsen, P., Löwe, B., & Rief, W. (2020). Functional somatic disorders : Discussion paper for a new common classification for research and clinical use. *BMC Medicine, 18*(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-1505-4>
- Busch, V., Magerl, W., Kern, U., Haas, J., Hajak, G., & Eichhammer, P. (2012). The Effect of Deep and Slow Breathing on Pain Perception, Autonomic Activity, and Mood Processing—An Experimental Study. *Pain Medicine, 13*(2), 215-228. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01243.x>
- Caci, Baylé (2007) l'échelle d'affectivité positive et d'affectivité négative. Première traduction en français. Congrès de l'Encéphale, Paris, pp. 25-27
- Calhoun, C. D., Stone, K. J., Cobb, A. R., Patterson, M. W., Danielson, C. K., & Bendezi, J. J. (2022). The Role of Social Support in Coping with Psychological Trauma : An Integrated Biopsychosocial Model for Posttraumatic Stress Recovery. *Psychiatric Quarterly, 93*(4), 949-970. <https://doi.org/10.1007/s11126-022-10003-w>

- Câmara, R., & Griessenauer, C. J. (2015). Anatomy of the Vagus Nerve. In *Nerves and Nerve Injuries* (p. 385-397). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410390-0.00028-7>
- Campbell, A. A., Wisco, B. E., Silvia, P. J., & Gay, N. G. (2019). Resting respiratory sinus arrhythmia and posttraumatic stress disorder : A meta-analysis. *Biological Psychology, 144*, 125-135. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2019.02.005>
- Campbell, J., & Ehlert, U. (2012). Acute psychosocial stress : Does the emotional stress response correspond with physiological responses? *Psychoneuroendocrinology, 37*(8), Article 8. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.12.010>
- Campo, J. V. (2012). Annual Research Review : Functional somatic symptoms and associated anxiety and depression - developmental psychopathology in pediatric practice: Functional somatic symptoms, anxiety, and depression. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 53*(5), 575-592. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2012.02535.x>
- Cannon, W. B. (1929). ORGANIZATION FOR PHYSIOLOGICAL HOMEOSTASIS. *Physiological Reviews, 9*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1152/physrev.1929.9.3.399>
- Cao, J., Wei, J., Fritzsche, K., Toussaint, A. C., Li, T., Jiang, Y., Zhang, L., Zhang, Y., Chen, H., Wu, H., Ma, X., Li, W., Ren, J., Lu, W., Müller, A.-M., & Leonhart, R. (2020). Prevalence of DSM-5 somatic symptom disorder in Chinese outpatients from general hospital care. *General Hospital Psychiatry, 62*, 63-71. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2019.11.010>
- Capa, R. L., Audiffren, M., & Ragot, S. (2008). The effects of achievement motivation, task difficulty, and goal difficulty on physiological, behavioral, and subjective effort. *Psychophysiology, ???-???* <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2008.00675.x>
- Card, T., Canavan, C., & West, J. (2014). The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clinical Epidemiology, 71*. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S40245>
- Carleton, R. N., Mulvogue, M. K., Thibodeau, M. A., McCabe, R. E., Antony, M. M., & Asmundson, G. J. G. (2012). Increasingly certain about uncertainty : Intolerance of uncertainty across anxiety and depression. *Journal of Anxiety Disorders, 26*(3), 468-479. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2012.01.011>
- Carroll, D., Ginty, A. T., Whittaker, A. C., Lovallo, W. R., & de Rooij, S. R. (2017). The behavioural, cognitive, and neural corollaries of blunted cardiovascular and cortisol reactions to acute psychological stress. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 77*, 74-86. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.025>
- Carroll, I. M., Ringel-Kulka, T., Keku, T. O., Chang, Y.-H., Packey, C. D., Sartor, R. B., & Ringel, Y. (2011). Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 301*(5), G799-G807. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00154.2011>
- Carson, A., Stone, J., Hibberd, C., Murray, G., Duncan, R., Coleman, R., Warlow, C., Roberts, R., Pelosi, A., Cavanagh, J., Matthews, K., Goldbeck, R., Hansen, C., & Sharpe, M. (2011). Disability, distress and unemployment in neurology outpatients with symptoms « unexplained by organic disease ». *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 82*(7), 810-813. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.220640>
- Carver, C. S. (1997). You want to measure coping but your protocol' too long : Consider the brief cope. *International Journal of Behavioral Medicine, 4*(1), Article 1. [https://doi.org/10.1207/s15327558ijbm0401\\_6](https://doi.org/10.1207/s15327558ijbm0401_6)
- Cassar, G. E., Youssef, G. J., Knowles, S., Moulding, R., & Austin, D. W. (2020). Health-Related Quality of Life in Irritable Bowel Syndrome : A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology Nursing, 43*(3), E102-E122. <https://doi.org/10.1097/SGA.0000000000000530>
- Castaldo, R., Melillo, P., Bracale, U., Caserta, M., Triassi, M., & Pecchia, L. (2015). Acute mental stress assessment via short term HRV analysis in healthy adults : A systematic review with meta-analysis. *Biomedical Signal Processing and Control, 18*, 370-377. <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2015.02.012>
- Catai, A. M., Pastre, C. M., Godoy, M. F. de, Silva, E. da, Takahashi, A. C. de M., & Vanderlei, L. C. M. (2020). Heart rate variability : Are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Brazilian Journal of Physical Therapy, 24*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2019.02.006>
- Cavanagh, J. F., & Frank, M. J. (2014). Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends in Cognitive Sciences, 18*(8), 414-421. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.04.012>
- Chalmers, J. A., Quintana, D. S., Abbott, M. J.-A., & Kemp, A. H. (2014). Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability : A Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry, 5*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00080>

- Chandan, J. S., Keerthy, D., Zemedikun, D. T., Okoth, K., Gokhale, K. M., Raza, K., Bandyopadhyay, S., Taylor, J., & Nirantharakumar, K. (2020). The association between exposure to childhood maltreatment and the subsequent development of functional somatic and visceral pain syndromes. *EClinicalMedicine*, 23, 100392. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100392>
- Chang, L. (2011). The Role of Stress on Physiologic Responses and Clinical Symptoms in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 140(3), Article 3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.01.032>
- Charlton, P. H. (2017). Extraction of respiratory signals from the electrocardiogram and photoplethysmogram : Technical and physiological determinants. *Physiol. Meas.*, 23.
- Chen, S., Sun, P., Wang, S., Lin, G., & Wang, T. (2016). Effects of heart rate variability biofeedback on cardiovascular responses and autonomic sympathovagal modulation following stressor tasks in prehypertensives. *Journal of Human Hypertension*, 30(2), 105-111. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.27>
- Chen, Y.-C., & Li, I.-C. (2009). Effectiveness of interventions using empowerment concept for patients with chronic disease : A systematic review. *JBIE Evidence Synthesis*, 7(27). [https://journals.lww.com/jbisrir/Fulltext/2009/07270/Effectiveness\\_of\\_interventions\\_using\\_empowerment.1.aspx](https://journals.lww.com/jbisrir/Fulltext/2009/07270/Effectiveness_of_interventions_using_empowerment.1.aspx)
- Cheng, K. S., Han, R. P. S., & Lee, P. F. (2018). Neurophysiological study on the effect of various short durations of deep breathing : A randomized controlled trial. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 249, 23-31. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2017.12.008>
- Chiu, H.-W., Wang, T.-H., Huang, L.-C., Tso, H.-W., & Kao, T. (2003). The influence of mean heart rate on measures of heart rate variability as markers of autonomic function : A model study. *Medical Engineering & Physics*, 25(6), Article 6. [https://doi.org/10.1016/S1350-4533\(03\)00019-5](https://doi.org/10.1016/S1350-4533(03)00019-5)
- Choi, J. W., Thakur, H., & Cohen, J. R. (2021). Cardiac autonomic functioning across stress and reward : Links with depression in emerging adults. *International Journal of Psychophysiology*, 168, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2021.07.625>
- Chrousos, G. P. (1992). The Concepts of Stress and Stress System Disorders : Overview of Physical and Behavioral Homeostasis. *JAMA*, 267(9), Article 9. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480090092034>
- Chrousos, G. P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(7), Article 7. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>
- Chudleigh, C., Savage, B., Cruz, C., Lim, M., McClure, G., Palmer, D. M., Spooner, C. J., & Kozłowska, K. (2019). Use of respiratory rates and heart rate variability in the assessment and treatment of children and adolescents with functional somatic symptoms. *Clinical Child Psychology and Psychiatry*, 24(1), Article 1. <https://doi.org/10.1177/1359104518807742>
- Claassen - van Dessel, N., van der Wouden, J. C., Hoekstra, T., Dekker, J., & van der Horst, H. E. (2018). The 2-year course of Medically Unexplained Physical Symptoms (MUPS) in terms of symptom severity and functional status : Results of the PROSPECTS cohort study. *Journal of Psychosomatic Research*, 104, 76-87. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.11.012>
- Clamor, A., Ludwig, L., & Lincoln, T. M. (2020). Heart rate variability as an index of emotion (dys)regulation in psychosis? *International Journal of Psychophysiology*, 158, 310-317. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2020.08.016>
- Clevers, E., Vaes, B., Henrard, S., Goderis, G., Tack, J., Törnblom, H., Simrén, M., & Van Oudenhove, L. (2018). Health problems associated with irritable bowel syndrome : Analysis of a primary care registry. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 47(10), 1349-1357. <https://doi.org/10.1111/apt.14612>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Hillsdale.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Methods*, 112(1), 155-159. doi:10.1037/0033-2909.112.1.155
- Coffin, B. (2009). Syndrome de l'intestin irritable : Diagnostic chez l'adulte. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33, S9-S16. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(09\)71520-9](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(09)71520-9)
- Cohen, S., Hamrick, N. M. S., Rodriguez, M. S., Feldman, P. J., Rabin, B. S., & Manuck, S. B. (2000). The stability of and intercorrelations among cardiovascular, immune, endocrine, and psychological reactivity. *Annals of Behavioral Medicine*, 22(3), 171-179. <https://doi.org/10.1007/BF02895111>
- Cohen, S., Janicki-Deverts, D., & Miller, G. E. (2007). Psychological Stress and Disease. *JAMA*, 298(14), Article 14. <https://doi.org/10.1001/jama.298.14.1685>



- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A Global Measure of Perceived Stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24(4), Article 4. <https://doi.org/10.2307/2136404>
- Cole, P. M., Ram, N., & English, M. S. (2019). Toward a Unifying Model of Self-regulation : A Developmental Approach. *Child Development Perspectives*, 13(2), 91-96. <https://doi.org/10.1111/cdep.12316>
- Colizzi, M., Bortoletto, R., Silvestri, M., Mondini, F., Puttini, E., Cainelli, C., Gaudino, R., Ruggeri, M., & Zocante, L. (2020). Medically unexplained symptoms in the times of COVID-19 pandemic : A case-report. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, 5, 100073. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100073>
- Colzato, L. S., Wolters, G., & Peifer, C. (2018). Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) modulates flow experience. *Experimental Brain Research*, 236(1), 253-257. <https://doi.org/10.1007/s00221-017-5123-0>
- Coote, J. H., & Spyer, K. M. (2018). Central control of autonomic function. *Brain and Neuroscience Advances*, 2, 239821281881201. <https://doi.org/10.1177/2398212818812012>
- Costa Vital, J. E., De Moraes Nunes, A., Souza De Albuquerque Cacique New York, B., Araujo De Sousa, B. D., Nascimento, M. F., Formiga, M. F., & Fernandes, A. T. N. S. F. (2021). Biofeedback therapeutic effects on blood pressure levels in hypertensive individuals : A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 44, 101420. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101420>
- Cozzi, G., Minute, M., Skabar, A., Pirrone, A., Jaber, M., Neri, E., Montico, M., Ventura, A., & Barbi, E. (2017). Somatic symptom disorder was common in children and adolescents attending an emergency department complaining of pain. *Acta Paediatrica*, 106(4), 586-593. <https://doi.org/10.1111/apa.13741>
- Craig, T. K. J., Cox, A. D., & Klein, K. (2002). Intergenerational transmission of somatization behaviour : A study of chronic somatizers and their children. *Psychological Medicine*, 32(05). <https://doi.org/10.1017/S0033291702005846>
- Creed, Barsky, A., & Leiknes, K. A. (2011). Epidemiology : Prevalence, causes and consequences. In F. Creed, P. Henningsen, & P. Fink (Éds.), *Medically Unexplained Symptoms, Somatisation and Bodily Distress* (p. 1-42). Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511977862.002>
- Creed, Davies, I., Jackson, J., Littlewood, A., Chew-Graham, C., Tomenson, B., Macfarlane, G., Barsky, A., Katon, W., & McBeth, J. (2012). The epidemiology of multiple somatic symptoms. *Journal of Psychosomatic Research*, 72(4), 311-317. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2012.01.009>
- Creed, F., & Barsky, A. (2004). A systematic review of the epidemiology of somatisation disorder and hypochondriasis. *Journal of Psychosomatic Research*, 56(4), Article 4. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00622-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00622-6)
- Cremonini, F., & Talley, N. J. (2004). Review article : The overlap between functional dyspepsia and irritable bowel syndrome - a tale of one or two disorders?: REVIEW: OVERLAP BETWEEN FUNCTIONAL DISPEPSIA AND IBS. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 20, 40-49. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2004.02184.x>
- Critchley, H. D., Nicotra, A., Chiesa, P. A., Nagai, Y., Gray, M. A., Minati, L., & Bernardi, L. (2015). Slow Breathing and Hypoxic Challenge : Cardiorespiratory Consequences and Their Central Neural Substrates. *PLOS ONE*, 10(5), Article 5. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127082>
- Croicu, C., Chwastiak, L., & Katon, W. (2014). Approach to the Patient with Multiple Somatic Symptoms. *Medical Clinics of North America*, 98(5), Article 5. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.06.007>
- Crombez, G., Van Ryckeghem, D. M. L., Eccleston, C., & Van Damme, S. (2013). Attentional bias to pain-related information : A meta-analysis. *Pain*, 154(4), 497-510. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.11.013>
- Cronbach, L. J. (1951). Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika*, 16, 297-334.
- Csikszentmihalyi M. (1975). *Beyond boredom and anxiety* (1st ed.). Jossey-Bass. Retrieved June 28 2023 from <http://books.google.com/books?id=afdGAAAAMAAJ>.
- Csikszentmihalyi, M. (1990). *Flow – The Psychology of optimal experience*.
- Dale, L. P., Carroll, L. E., Galen, G., Hayes, J. A., Webb, K. W., & Porges, S. W. (2009). Abuse History is related to Autonomic Regulation to Mild Exercise and Psychological Wellbeing. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 34(4), Article 4. <https://doi.org/10.1007/s10484-009-9111-4>
- Dampney, R. A. L., & Horiuchi, J. (2003). Functional organisation of central cardiovascular pathways : Studies using c-fos gene expression. *Progress in Neurobiology*, 71(5), 359-384. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2003.11.001>

- Dannlowski, U., Stuhrmann, A., Beutelmann, V., Zwanzger, P., Lenzen, T., Grotegerd, D., Domschke, K., Hohoff, C., Ohrmann, P., Bauer, J., Lindner, C., Postert, C., Konrad, C., Arolt, V., Heindel, W., Suslow, T., & Kugel, H. (2012). Limbic Scars : Long-Term Consequences of Childhood Maltreatment Revealed by Functional and Structural Magnetic Resonance Imaging. *Biological Psychiatry*, 71(4), 286-293. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.021>
- Dantzer, C., Paignon, A., Mondillon, L., & Pellissier, S. (2014). *Chapitre 40 Adaptation et validation d'une tâche stressante en situation de laboratoire*. 4.
- Dantzer, R. (2005). Somatization : A psychoneuroimmune perspective. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), 947-952. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.03.011>
- Dapoigny, M. (2009). Syndrome de l'intestin irritable : Épidémiologie/poids économique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33, S3-S8. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(09\)71519-2](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(09)71519-2)
- David, L., Fadgyas Stanculete, M., Bolba, A. R., Chiaroni, G., Barsan, M., & Popa, S. L. (2021). Coping Strategies and Irritable Bowel Syndrome : A Systematic Review. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 30(4), 485-494. <https://doi.org/10.15403/jgld-3937>
- De Smet, S., Baeken, C., Semnck, N., Tilleman, J., Carrette, E., Vonck, K., & Vanderhasselt, M.-A. (2021). Non-invasive vagal nerve stimulation enhances cognitive emotion regulation. *Behaviour Research and Therapy*, 145, 103933. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2021.103933>
- De Waal, M. W. M., Arnold, I. A., Eekhof, J. A. H., & Van Hemert, A. M. (2004). Somatoform disorders in general practice : Prevalence, functional impairment and comorbidity with anxiety and depressive disorders. *British Journal of Psychiatry*, 184(6), Article 6. <https://doi.org/10.1192/bjp.184.6.470>
- deBoer, R. W., Karemaker, J. M., & Strackee, J. (1987). Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans : A beat-to-beat model. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 253(3), Article 3. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1987.253.3.H680>
- Deborde, A.-S., Berthoz, S., Perdereau, F., Godart, N., Corcos, M., & Jeammet, P. (2004). Validité du questionnaire d'alexithymie de Bermond et Vorst : Étude chez des sujets présentant des troubles du comportement alimentaire et chez des témoins. *L'Encéphale*, 30(5), Article 5. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(04\)95461-9](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(04)95461-9)
- Deborde, A.-S., Berthoz, S., Wallier, J. M., Fermanian, J., Falissard, B., Jeammet, P., & Corcos, M. (2008). The Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire Cutoff Scores : A Study in Eating-Disordered and Control Subjects. *Psychopathology*, 41(1), 43-49. <https://doi.org/10.1159/000109955>
- Dedovic, K., Renwick, R., Mahani, N. K., Engert, V., Lupien, S. J., & Pruessner, J. C. (2005). The Montreal Imaging Stress Task : Using functional imaging to investigate the effects of perceiving and processing psychosocial stress in the human brain. *J Psychiatry Neurosci*, 7.
- de Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain : From adaptation to disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(6), 463-475. <https://doi.org/10.1038/nrn1683>
- Del Pozo, J. M., Gevirtz, R. N., Scher, B., & Guarneri, E. (2004). Biofeedback treatment increases heart rate variability in patients with known coronary artery disease. *American Heart Journal*, 147(3), Article 3. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2003.08.013>
- Delaney, J. P. A., & Brodie, D. A. (2000). Effects of short-term psychological stress on the time and frequency domains of heart-rate variability. *Perceptual and Motor Skills*, 91, 515-524. <https://doi.org/10.2466/PMS.91.6.515-524>
- Dell'Acqua, C., Mura, F., Messerotti Benvenuti, S., Patron, E., & Palomba, D. (2022). Reduced heart rate variability and expressive suppression interact to prospectively predict COVID-19 pandemic-related post-traumatic stress symptoms. *Scientific Reports*, 12(1), 21311. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25915-7>
- del Valle-Mondragón, L., Becerra-Luna, B., Cartas-Rosado, R., Infante, O., Pérez-Grovas, H., Lima-Zapata, L. I., Lerma, C., Rodríguez-Chagolla, J., & Martínez-Memije, R. (2022). Correlation between Angiotensin Serum Levels and Very-Low-Frequency Spectral Power of Heart Rate Variability during Hemodialysis. *Life*, 12(7), 1020. <https://doi.org/10.3390/life12071020>
- Deschodt-Arsac, V., Lalanne, R., Spiluttini, B., Bertin, C., & Arsac, L. M. (2018). Effects of heart rate variability biofeedback training in athletes exposed to stress of university examinations. *PLOS ONE*, 13(7), Article 7. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201388>



- De Smet, S., Baeken, C., Seminc, N., Tilleman, J., Carrette, E., Vonck, K., & Vanderhasselt, M. A. (2021). Non-invasive vagal nerve stimulation enhances cognitive emotion regulation. *Behaviour research and therapy*, *145*, 103933. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2021.103933>
- Dessy, E. (2017). *Cognitive Performance Enhancement : Do Biofeedback and Neurofeedback Work?* 31.
- Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute Stressors and Cortisol Responses : A Theoretical Integration and Synthesis of Laboratory Research. *Psychological Bulletin*, *130*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.3.355>
- Diener, E., Emmons, R. A., Larsen, R. J., & Griffin, S. (1985). The Satisfaction With Life Scale. *Journal of Personality Assessment*, *49*(1), Article 1. [https://doi.org/10.1207/s15327752jpa4901\\_13](https://doi.org/10.1207/s15327752jpa4901_13)
- Dijkstra-Kersten, S. M. A., Sitnikova, K., van Marwijk, H. W. J., Gerrits, M. M. J. G., van der Wouden, J. C., Penninx, B. W. J. H., van der Horst, H. E., & Leone, S. S. (2015). Somatisation as a risk factor for incident depression and anxiety. *Journal of Psychosomatic Research*, *79*(6), 614-619. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.07.007>
- Dimaro, L. V., Dawson, D. L., Roberts, N. A., Brown, I., Moghaddam, N. G., & Reuber, M. (2014). Anxiety and avoidance in psychogenic nonepileptic seizures : The role of implicit and explicit anxiety. *Epilepsy & Behavior*, *33*, 77-86. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.02.016>
- Dimitriev, D. A., Saperova, E. V., & Dimitriev, A. D. (2016). State Anxiety and Nonlinear Dynamics of Heart Rate Variability in Students. *PLOS ONE*, *11*(1), e0146131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0146131>
- Dimitrov, D. M. (2014). *Statistical Methods for Validation of Assessment Scale Data in Counseling and Related Fields*. Wiley.
- Ding, J.-R., An, D., Liao, W., Li, J., Wu, G.-R., Xu, Q., Long, Z., Gong, Q., Zhou, D., Sporns, O., & Chen, H. (2013). Altered Functional and Structural Connectivity Networks in Psychogenic Non-Epileptic Seizures. *PLoS ONE*, *8*(5), e63850. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063850>
- Diprose, W., Sundram, F., & Menkes, D. B. (2016). Psychiatric comorbidity in psychogenic nonepileptic seizures compared with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *56*, 123-130. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.12.037>
- Dishman, R. K., Nakamura, Y., Garcia, M. E., Thompson, R. W., Dunn, A. L., & Blair, S. N. (2000). Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. *International Journal of Psychophysiology*, *37*(2), Article 2. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(00\)00085-4](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(00)00085-4)
- Ditzen, B., & Heinrichs, M. (2014). Psychobiology of social support : The social dimension of stress buffering. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *32*(1), 149-162. <https://doi.org/10.3233/RNN-139008>
- Dixit, R., Popescu, A., Bagić, A., Ghearing, G., & Hendrickson, R. (2013). Medical comorbidities in patients with psychogenic nonepileptic spells (PNES) referred for video-EEG monitoring. *Epilepsy & Behavior*, *28*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.05.004>
- Docquir, C. (2013). Les symptômes médicalement inexplicés : Précisions terminologiques, données épidémiologiques chez l'adulte et l'enfant, aperçu des contre-attitudes: *Bulletin de psychologie*, Numéro 523(1), 61-75. <https://doi.org/10.3917/bupsy.523.0061>
- Donnachie, E., Schneider, A., & Enck, P. (2020). Comorbidities of Patients with Functional Somatic Syndromes Before, During and After First Diagnosis : A Population-based Study using Bavarian Routine Data. *Scientific Reports*, *10*(1), 9810. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66685-4>
- Donzella, B., Gunnar, M. R., Krueger, W. K., & Alwin, J. (2000). Cortisol and vagal tone responses to competitive challenge in preschoolers : Associations with temperament. *Developmental Psychobiology*, *37*(4), 209-220. [https://doi.org/10.1002/1098-2302\(2000\)37:4<209::AID-DEV1>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1098-2302(2000)37:4<209::AID-DEV1>3.0.CO;2-S)
- Dornhorst, A. C., Howard, P., & Leathart, G. L. (1952). Respiratory Variations in Blood Pressure. *Circulation*, *6*(4), 553-558. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.6.4.553>
- Doron, J., Trouillet, R., Gana, K., Boiché, J., Neveu, D., & Ninot, G. (2014). Examination of the Hierarchical Structure of the Brief COPE in a French Sample : Empirical and Theoretical Convergences. *Journal of Personality Assessment*, *96*(5), 567-575. <https://doi.org/10.1080/00223891.2014.886255>
- Draghici, A. E., & Taylor, J. A. (2016). The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. *Journal of Physiological Anthropology*, *35*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/s40101-016-0113-7>

- Driver-Dunckley, E., Stonnington, C. M., Locke, D. E. C., & Noe, K. (2011). Comparison of Psychogenic Movement Disorders and Psychogenic Nonepileptic Seizures : Is Phenotype Clinically Important? *Psychosomatics*, 52(4), Article 4. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2011.01.008>
- Drossman, D. A. (1995). Sexual and Physical Abuse and Gastrointestinal Illness : Review and Recommendations. *Annals of Internal Medicine*, 123(10), Article 10. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-123-10-199511150-00007>
- Drossman, D. A. (2016). Functional Gastrointestinal Disorders : History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology*, 150(6), Article 6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.032>
- Drossman, D. A., & Hasler, W. L. (2016). Rome IV—Functional GI Disorders : Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*, 150(6), 1257-1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>
- Duboc, H., Dior, M., & Coffin, B. (2016). Le syndrome de l'intestin irritable : Nouvelles pistes physiopathologiques et conséquences pratiques. *La Revue de Médecine Interne*, 37(8), 536-543. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2015.12.030>
- Dugas, M. J., Hedayati, M., Karavidas, A., Buhr, K., Francis, K., & Phillips, N. A. (2005). Intolerance of Uncertainty and Information Processing : Evidence of Biased Recall and Interpretations. *Cognitive Therapy and Research*, 29(1), 57-70. <https://doi.org/10.1007/s10608-005-1648-9>
- Dugas, M. J., Marchand, A., & Ladouceur, R. (2005). Further validation of a cognitive-behavioral model of generalized anxiety disorder : Diagnostic and symptom specificity. *Journal of Anxiety Disorders*, 19(3), 329-343. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2004.02.002>
- Duncan, R., Mulder, R., Wilkinson, S. H., & Horwood, J. (2019). Medically Unexplained Symptoms and Antecedent Sexual Abuse : An Observational Study of a Birth Cohort. *Psychosomatic Medicine*, 81(7), 622-628. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000726>
- Duschek, S., Muckenthaler, M., Werner, N., & Reyes del Paso, G. A. (2009). Relationships between features of autonomic cardiovascular control and cognitive performance. *Biological Psychology*, 81(2), 110-117. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.03.003>
- Dye, H. L. (2020). Is Emotional Abuse As Harmful as Physical and/or Sexual Abuse? *Journal of Child & Adolescent Trauma*, 13(4), 399-407. <https://doi.org/10.1007/s40653-019-00292-y>
- Dziembowska, I., Izdebski, P., Rasmus, A., Brudny, J., Grzelczak, M., & Cysewski, P. (2016). Effects of Heart Rate Variability Biofeedback on EEG Alpha Asymmetry and Anxiety Symptoms in Male Athletes : A Pilot Study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 41(2), Article 2. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9319-4>
- Eckberg, D. L. (1976). Temporal response patterns of the human sinus node to brief carotid baroreceptor stimuli. *The Journal of Physiology*, 258(3), 769-782. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1976.sp011445>
- Eckberg, D. L. (2003). Topical Review : The human respiratory gate. *The Journal of Physiology*, 548(2), Article 2. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2003.00339.x>
- Eckberg, D.L., & Sleight, P. (1992). Human Baroreflexes in Health and Disease, p. 256. Clarendon Press, Oxford.
- Eddie, D., Vaschillo, E. G., Vaschillo, B., & Lehrer, P. (2015). Heart rate variability biofeedback : Theoretical basis, delivery, and its potential for the treatment of substance use disorders. *Addiction Research & Theory*, 23(4), Article 4. <https://doi.org/10.3109/16066359.2015.1011625>
- Edwards, A. A., Joyner, K. J., & Schatschneider, C. (2021). A Simulation Study on the Performance of Different Reliability Estimation Methods. *Educational and Psychological Measurement*, 81(6), 1089-1117. <https://doi.org/10.1177/0013164421994184>
- Edwards, M. J., Adams, R. A., Brown, H., Parees, I., & Friston, K. J. (2012). A Bayesian account of « hysteria ». *Brain*, 135(11), 3495-3512. <https://doi.org/10.1093/brain/aws129>
- Eger Aydogmus, M. (2020). Social Stigma Towards People with Medically Unexplained Symptoms : The Somatic Symptom Disorder. *Psychiatric Quarterly*, 91(2), 349-361. <https://doi.org/10.1007/s1126-019-09704-6>
- Egizio, V. B., Eddy, M., Robinson, M., & Jennings, J. R. (2011). Efficient and cost-effective estimation of the influence of respiratory variables on respiratory sinus arrhythmia : Respiratory variables and RSA. *Psychophysiology*, 48(4), Article 4. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01086.x>

- Ehmen, H., Haesner, M., Steinke, I., Dorn, M., Gövercin, M., & Steinhagen-Thiessen, E. (2012). Comparison of four different mobile devices for measuring heart rate and ECG with respect to aspects of usability and acceptance by older people. *Applied Ergonomics*, 43(3), 582-587. <https://doi.org/10.1016/j.apergo.2011.09.003>
- Elgendy, M., Norton, I., Brearley, M., Abbott, D., & Schuurmans, D. (2013). Systolic Peak Detection in Acceleration Photoplethysmograms Measured from Emergency Responders in Tropical Conditions. *PLoS ONE*, 8(10), e76585. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076585>
- Elghozi, Girard, A., & Ribstein, J. (2001). L'insuffisance du baroréflexe : Un cas exceptionnel de variabilité tensionnelle extrême. *La Revue de Médecine Interne*, 22(12), 1261-1268. [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(01\)00500-8](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(01)00500-8)
- Elliott, K., & Lawrenson, G. (Eds.). (2009). *Development of the autonomic nervous system*. Chichester: John Wiley & Sons.
- Elsenbruch, S. (2001). *Diarrhea- and Constipation-Predominant IBS Patients Differ in Postprandial Autonomic and Cortisol Responses*. 96(2).
- Elsenbruch, S., Lovallo, W. R., & Orr, W. C. (2001). Psychological and Physiological Responses to Postprandial Mental Stress in Women With the Irritable Bowel Syndrome: *Psychosomatic Medicine*, 63(5), Article 5. <https://doi.org/10.1097/00006842-200109000-00014>
- Enck, P., & Mazurak, N. (2018). The “Biology-First” Hypothesis : Functional disorders may begin and end with biology—A scoping review. *Neurogastroenterology & Motility*, 30(10). <https://doi.org/10.1111/nmo.13394>
- Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry* 1980;137:535–44.
- Epel, E. S., Crosswell, A. D., Mayer, S. E., Prather, A. A., Slavich, G. M., Puterman, E., & Mendes, W. B. (2018). More than a feeling : A unified view of stress measurement for population science. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 49, 146-169. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.03.001>
- Escobar, J. I., Burnam, M. A., & Karno, M. (1987). *Somatization in the Community*. 6.
- Etkin, A., Büchel, C., & Gross, J. J. (2015). The neural bases of emotion regulation. *Nature Reviews Neuroscience*, 16(11), 693-700. <https://doi.org/10.1038/nrn4044>
- Evans, B. E., Stam, J., Huizink, A. C., Willemsen, A. M., Westenberg, P. M., Branje, S., Meeus, W., Koot, H. M., & Van Lier, P. A. C. (2016). Neuroticism and extraversion in relation to physiological stress reactivity during adolescence. *Biological Psychology*, 117, 67-79. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2016.03.002>
- Evans, D. H. L., & Murray, J. G. (1954). *HISTOLOGICAL AND FUNCTIONAL STUDIES ON THE FIBRE COMPOSITION OF THE VAGUS NERVE OF THE RABBIT*. 21.
- Evans, S., Seidman, L., Lung, Zeltzer, L., Naliboff, B., & Tsao, jennie. (2013). Heart rate variability as a biomarker for autonomic nervous system response differences between children with chronic pain and healthy control children. *Journal of Pain Research*, 449. <https://doi.org/10.2147/JPR.S43849>
- Everly, G. S., & Lating, J. M. (2019). *A Clinical Guide to the Treatment of the Human Stress Response*. Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9098-6>
- Evers, A. W. M., Kraaimaat, F. W., van Lankveld, W., Jongen, P. J. H., Jacobs, J. W. G., & Bijlsma, J. W. J. (2001). Beyond unfavorable thinking : The Illness Cognition Questionnaire for chronic diseases. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 69(6), Article 6. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.69.6.1026>
- Exarchopoulou, K., Papageorgiou, A., Bacopoulou, F., Koumantarou Malisiova, E., Vlachakis, D., Chrousos, G. P., & Darviri, C. (2021). A Biofeedback-Assisted Stress Management Program for Patients with Irritable Bowel Syndrome : A Randomised Controlled Trial. *EMBnet.Journal*, 26(1), e980. <https://doi.org/10.14806/ej.26.1.980>
- Eysenck, H. J. (1967). *The biological basis of personality*. Spring-field, Ill.
- Farzi, A., Fröhlich, E. E., & Holzer, P. (2018). Gut Microbiota and the Neuroendocrine System. *Neurotherapeutics*, 15(1), 5-22. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0600-5>
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G\*Power 3 : A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175-191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
- Feldman, J. L., & Ellenberger, H. (1988). *Central Coordination of Respiratory and Cardiovascular Control in Mammals*. 14.

- Fernández-Alvarez, J., Grassi, M., Colombo, D., Botella, C., Cipresso, P., Perna, G., & Riva, G. (2022). Efficacy of bio- and neurofeedback for depression: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 52(2), 201-216. <https://doi.org/10.1017/S0033291721004396>
- Fichna, J., & Storr, M. A. (2012). Brain-Gut Interactions in IBS. *Frontiers in Pharmacology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00127>
- Findley, J., Kerns, R., Weinberg, L., & Rosenberg, R. (1998). *Self-Efficacy as a Psychological Moderator of Chronic Fatigue Syndrome*. 12.
- Fink, P., Hansen, M. S., & Oxhøj, M.-L. (2004). The prevalence of somatoform disorders among internal medical inpatients. *Journal of Psychosomatic Research*, 56(4), Article 4. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00624-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00624-X)
- Fink, P., Rosendal, M., & Olesen, F. (2005). *Classification of somatization and functional somatic symptoms in primary care*. 10.
- Fink, P., & Schröder, A. (2010). One single diagnosis, bodily distress syndrome, succeeded to capture 10 diagnostic categories of functional somatic syndromes and somatoform disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 12.
- Fiszman, A., Alves-Leon, S. V., Nunes, R. G., D'Andrea, I., & Figueira, I. (2004). Traumatic events and posttraumatic stress disorder in patients with psychogenic nonepileptic seizures: A critical review. *Epilepsy & Behavior*, 5(6), Article 6. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.09.002>
- Fleisher, L. A., Frank, S. M., Sessler, D. I., Cheng, C., Matsukawa, T., & Vannier, C. A. (1996). Thermoregulation and Heart Rate Variability. *Clinical Science*, 90(2), 97-103. <https://doi.org/10.1042/cs0900097>
- Fogelman, N., & Canli, T. (2019). Early Life Stress, Physiology, and Genetics: A Review. *Frontiers in Psychology*, 10, 1668. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01668>
- Foley, P., & Kirschbaum, C. (2010). Human hypothalamus–pituitary–adrenal axis responses to acute psychosocial stress in laboratory settings. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(1), 91-96. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.01.010>
- Fond, G., Loundou, A., Hamdani, N., Boukouaci, W., Dargel, A., Oliveira, J., Roger, M., Tamouza, R., Leboyer, M., & Boyer, L. (2014). Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): A systematic review and meta-analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(8), Article 8. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0502-z>
- Ford, A. C., Forman, D., Bailey, A. G., Axon, A. T. R., & Moayyedi, P. (2008). Irritable Bowel Syndrome: A 10-Yr Natural History of Symptoms and Factors That Influence Consultation Behavior. *The American Journal of Gastroenterology*, 103(5), 1229-1239. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01740.x>
- Ford, A. C., Lacy, B. E., Harris, L. A., Quigley, E. M. M., & Moayyedi, P. (2019). Effect of Antidepressants and Psychological Therapies in Irritable Bowel Syndrome: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Official journal of the American College of Gastroenterology / ACG*, 114(1). [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2019/01000/Effect\\_of\\_Antidepressants\\_and\\_Psychological.11.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2019/01000/Effect_of_Antidepressants_and_Psychological.11.aspx)
- Forstenpointner, J., Elman, I., Freeman, R., & Borsook, D. (2022). The omnipresence of autonomic modulation in health and disease. *Progress in Neurobiology*, 210, 102218. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2022.102218>
- Forsythe, P., Bienenstock, J., & Kunze, W. A. (2014). Vagal Pathways for Microbiome-Brain-Gut Axis Communication. In M. Lyte & J. F. Cryan (Éds.), *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease* (Vol. 817, p. 115-133). Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_5)
- Forte, G., Favieri, F., & Casagrande, M. (2019). Heart Rate Variability and Cognitive Function: A Systematic Review. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 710. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00710>
- Forte, G., Morelli, M., Grässler, B., & Casagrande, M. (2022). Decision making and heart rate variability: A systematic review. *Applied Cognitive Psychology*, 36(1), 100-110. <https://doi.org/10.1002/acp.3901>
- Fournier, A., Mondillon, L., Dantzer, C., Gauchez, A. -S., Ducros, V., Mathieu, N., Faure, P., Canini, F., Bonaz, B., & Pellissier, S. (2018). Emotional overactivity in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, 30(10), Article 10. <https://doi.org/10.1111/nmo.13387>
- Fournier, A., Mondillon, L., Luminet, O., Canini, F., Mathieu, N., Gauchez, A. S., Dantzer, C., Bonaz, B., & Pellissier, S. (2020). Interoceptive Abilities in Inflammatory Bowel Diseases and Irritable Bowel Syndrome. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 229. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00229>

- Frasch, M. G. (2020). Letter to the Editor : Mind the gap: epistemology of heart rate variability. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 319(3), R343-R344. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00183.2020>
- Fritsch, J. M., Smith, M. L., Simmons, D. T., & Eckberg, D. L. (1991). Differential baroreflex modulation of human vagal and sympathetic activity. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 260(3), R635-R641. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1991.260.3.R635>
- Fuentes, I. M., Walker, N. K., Pierce, A. N., Holt, B. R., Di Silvestro, E. R., & Christianson, J. A. (2016). Neonatal maternal separation increases susceptibility to experimental colitis and acute stress exposure in male mice. *IBRO Reports*, 1, 10-18. <https://doi.org/10.1016/j.ibror.2016.07.001>
- Fuhrer, R. ., & Rouillon, F. . (1989). La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Psychiatry and Psychobiology*, 4(3), 163-166. Cambridge Core. <https://doi.org/10.1017/S0767399X00001590>
- Fukudo, S., Okumura, T., Inamori, M., Okuyama, Y., Kanazawa, M., Kamiya, T., Sato, K., Shiotani, A., Naito, Y., Fujikawa, Y., Hokari, R., Masaoka, T., Fujimoto, K., Kaneko, H., Torii, A., Matsueda, K., Miwa, H., Enomoto, N., Shimosegawa, T., & Koike, K. (2021). Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome 2020. *Journal of Gastroenterology*, 56(3), 193-217. <https://doi.org/10.1007/s00535-020-01746-z>
- Furness, J. B. (2012). The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 9(5), Article 5. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.32>
- Gajdos, P., Christzó, Z., & Rigó, A. (2021). The association of different interoceptive dimensions with functional gastrointestinal symptoms. *Journal of Health Psychology*, 26(14), 2801-2810. <https://doi.org/10.1177/1359105320929426>
- Ganju, B. L., & India, T. P. (2019). The aetiology of psychogenic non-epileptic seizures : Risk factors and comorbidities. *Epileptic Disord*, 21(6).
- Gasparini, S., Beghi, E., Ferlazzo, E., Beghi, M., Belcastro, V., Biermann, K. P., Bottini, G., Capovilla, G., Cervellione, R. A., Cianci, V., Coppola, G., Cornaggia, C. M., De Fazio, P., De Masi, S., De Sarro, G., Elia, M., Erba, G., Fusco, L., Gambardella, A., ... Aguglia, U. (2019). Management of psychogenic non-epileptic seizures : A multidisciplinary approach. *European Journal of Neurology*, 26(2), Article 2. <https://doi.org/10.1111/ene.13818>
- Gazzellini, S., Dettori, M., Amadori, F., Paoli, B., Napolitano, A., Mancini, F., & Ottaviani, C. (2016). Association between Attention and Heart Rate Fluctuations in Pathological Worriers. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00648>
- Gemignani, A. (2018). How Breath-Control Can Change Your Life : A Systematic Review on Psycho-Physiological Correlates of Slow Breathing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 16.
- Gendelman, O., Amital, H., Bar-On, Y., Ben-Ami Shor, D., Amital, D., Tiosano, S., Shalev, V., Chodick, G., & Weitzman, D. (2018). Time to diagnosis of fibromyalgia and factors associated with delayed diagnosis in primary care. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 32(4), 489-499. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.01.019>
- Geng, Q., Zhang, Q.-E., Wang, F., Zheng, W., Ng, C. H., Ungvari, G. S., Wang, G., & Xiang, Y.-T. (2018). Comparison of comorbid depression between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease : A meta-analysis of comparative studies. *Journal of Affective Disorders*, 237, 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.04.111>
- Gerhardt, C., Hamouda, K., Irorutola, F., Rose, M., Hinkelmann, K., Buchheim, A., & Senf-Beckenbach, P. (2020). Insecure and unresolved-disorganized attachment in patients with psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Psychosomatics*, S0033318220301547. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2020.05.014>
- Gershon, M. D. (1999). The Enteric Nervous System : A Second Brain. *Hospital Practice*, 34(7), Article 7. <https://doi.org/10.3810/hp.1999.07.153>
- Gevirtz, R. (2013). The Promise of Heart Rate Variability Biofeedback : Evidence-Based Applications. *Biofeedback*, 41(3), Article 3. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-41.3.01>
- Gevirtz, R. (2023). RESEARCH ARTICLE: Heart Rate Variability Biofeedback : Managing Disorders of Gut-Brain Interaction by Improving Autonomic Homeostasis. *Biofeedback*, 50(4), 100-107. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-50.04.05>
- Gholamrezaei, A., Van Diest, I., Aziz, Q., Vlaeyen, J. W. S., & Van Oudenhove, L. (2021). Psychophysiological responses to various slow, deep breathing techniques. *Psychophysiology*, 58(2). <https://doi.org/10.1111/psyp.13712>



- Ghoshal, U. C. (2022). Postinfection Irritable Bowel Syndrome. *Gut and Liver*, 16(3), 331-340. <https://doi.org/10.5009/gnl210208>
- Giardino, N. D., Chan, L., & Borson, S. (2004). Combined Heart Rate Variability and Pulse Oximetry Biofeedback for Chronic Obstructive Pulmonary Disease : Preliminary Findings. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 29(2), 121-133. <https://doi.org/10.1023/B:APBI.0000026638.64386.89>
- Gilad, O., Swenne, C. A., Davrath, L. R., & Akselrod, S. (2005). *Phase-averaged characterization of respiratory sinus arrhythmia pattern*. 288, 7.
- Gilet, M., Eutamene, H., Han, H., Kim, H. W., & Bueno, L. (2014). Influence of a new 5-HT<sub>4</sub> receptor partial agonist, YKPI0811, on visceral hypersensitivity in rats triggered by stress and inflammation. *Neurogastroenterology & Motility*, 26(12), 1761-1770. <https://doi.org/10.1111/nmo.12458>
- Glaser, D. (2002). Emotional abuse and neglect (psychological maltreatment): A conceptual framework. *Child Abuse & Neglect*, 26(6-7), 697-714. [https://doi.org/10.1016/S0145-2134\(02\)00342-3](https://doi.org/10.1016/S0145-2134(02)00342-3)
- Glass, C. R., & Levy, L. H. (1982). Perceived psychophysiological control : The effects of power versus powerlessness. *Cognitive Therapy and Research*, 6(1), 91-103. <https://doi.org/10.1007/BF01185729>
- Goessl, V. C., Curtiss, J. E., & Hofmann, S. G. (2017). The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety : A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 47(15), Article 15. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001003>
- Goldenberg, J. Z., Brignall, M., Hamilton, M., Beardsley, J., Batson, R. D., Hawrelak, J., Lichtenstein, B., & Johnston, B. C. (2019). Biofeedback for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012530.pub2>
- Goldin, P. R., McRae, K., Ramel, W., & Gross, J. J. (2008). The Neural Bases of Emotion Regulation : Reappraisal and Suppression of Negative Emotion. *Biological Psychiatry*, 63(6), 577-586. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.031>
- Goldstein, D. S. (2002). Dysautonomias : Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System. *Annals of Internal Medicine*, 137(9), 753. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-137-9-200211050-00011>
- Goldstein, D. S., Benthó, O., Park, M.-Y., & Sharabi, Y. (2011). Low-frequency power of heart rate variability is not a measure of cardiac sympathetic tone but may be a measure of modulation of cardiac autonomic outflows by baroreflexes : Low-frequency power of heart rate variability. *Experimental Physiology*, 96(12), Article 12. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2010.056259>
- Goldstein, D. S., & McEwen, B. S. (2002). Allostasis, Homeostats, and the Nature of Stress. *Stress*, 5(1), 55-58. <https://doi.org/10.1080/102538902900012345>
- Goldstein, L. H., Robinson, E. J., Reuber, M., Chalder, T., Callaghan, H., Eastwood, C., Landau, S., McCrone, P., Medford, N., Mellers, J. D. C., Moore, M., Mosweu, I., Murray, J., Perdue, I., Pilecka, I., Richardson, M. P., Carson, A., Stone, J., on behalf of the CODES Study Group, ... Wicks, L. (2019). Characteristics of 698 patients with dissociative seizures : A UK multicenter study. *Epilepsia*, 60(11), 2182-2193. <https://doi.org/10.1111/epi.16350>
- Gonon-Demoulian, R., & Purper-Ouakil, D. (2021). Troubles à symptomatologie somatique de l'enfant et l'adolescent. *Perfectionnement en Pédiatrie*, 4(3), 228-235. <https://doi.org/10.1016/j.perped.2021.07.003>
- Gordan, R., Gwathmey, J. K., & Xie, L.-H. (2015). Autonomic and endocrine control of cardiovascular function. *World Journal of Cardiology*, 7(4), 204. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i4.204>
- Gordon, J. L., Ditto, B., & D'Antono, B. (2012). Cognitive depressive symptoms associated with delayed heart rate recovery following interpersonal stress in healthy men and women : Depressed mood and heart rate recovery. *Psychophysiology*, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2012.01397.x>
- Grace, P. M., Hutchinson, M. R., Maier, S. F., & Watkins, L. R. (2014). Pathological pain and the neuroimmune interface. *Nature Reviews Immunology*, 14(4), 217-231. <https://doi.org/10.1038/nri3621>
- Gracie, D. J., Hamlin, P. J., & Ford, A. C. (2019). The influence of the brain-gut axis in inflammatory bowel disease and possible implications for treatment. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 4(8), 632-642. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30089-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30089-5)
- Graff, L. A., Walker, J. R., Clara, I., Lix, L., Miller, N., Rogala, L., Rawsthorne, P., & Bernstein, C. N. (2009). Stress Coping, Distress, and Health Perceptions in Inflammatory Bowel Disease and Community Controls: *American Journal of Gastroenterology*, 104(12), 2959-2969. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.529>

- Grässler, B., Dordevic, M., Darius, S., Vogelmann, L., Herold, F., Langhans, C., Halfpaap, N., Böckelmann, I., Müller, N. G., & Hökelmann, A. (2021). Age-Related Differences in Cardiac Autonomic Control at Resting State and in Response to Mental Stress. *Diagnostics*, *11*(12), 2218. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11122218>
- Gray, C., Calderbank, A., Adewusi, J., Hughes, R., & Reuber, M. (2020). Symptoms of posttraumatic stress disorder in patients with functional neurological symptom disorder. *Journal of Psychosomatic Research*, *129*, 109907. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.109907>
- Greaves-Lord, K., Tulen, J., Dietrich, A., Sondejker, F., van Roon, A., Oldehinkel, A., Ormel, J., Verhulst, F., & Huizink, A. (2010). Reduced autonomic flexibility as a predictor for future anxiety in girls from the general population : The TRAILS study. *Psychiatry Research*, *179*(2), 187-193. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.04.014>
- Greco, A., Valenza, G., Nardelli, M., Bianchi, M., Citi, L., & Scilingo, E. P. (2016). Force-Velocity Assessment of Caress-Like Stimuli Through the Electrodermal Activity Processing : Advantages of a Convex Optimization Approach. *IEEE Transactions on Human-Machine Systems*, 1-10. <https://doi.org/10.1109/THMS.2016.2586478>
- Greco, M. (2012). The classification and nomenclature of ‘medically unexplained symptoms’ : Conflict, performativity and critique. *Social Science & Medicine*, *75*(12), 2362-2369. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2012.09.010>
- Green, B., Norman, P., & Reuber, M. (2017). Attachment style, relationship quality, and psychological distress in patients with psychogenic non-epileptic seizures versus epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *66*, 120-126. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.10.015>
- Grol, M., & De Raedt, R. (2020). The link between resting heart rate variability and affective flexibility. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, *20*(4), 746-756. <https://doi.org/10.3758/s13415-020-00800-w>
- Grossman, P., & Taylor, E. W. (2007). Toward understanding respiratory sinus arrhythmia : Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions. *Biological Psychology*, *74*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.11.014>
- Grupe, D. W., & Nitschke, J. B. (2013). Uncertainty and anticipation in anxiety : An integrated neurobiological and psychological perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, *14*(7), 488-501. <https://doi.org/10.1038/nrn3524>
- Guéné, V. (2018). *Le modèle biopsychosocial : De quoi parle-t-on ? 7*.
- Guo, D., Kleinstäuber, M., Johnson, M., & Sundram, F. (2019). Evaluating Commonalities Across Medically Unexplained Symptoms. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *16*(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/ijerph16050818>
- Hailes, H. P., Yu, R., Danese, A., & Fazel, S. (2019). Long-term outcomes of childhood sexual abuse : An umbrella review. *The Lancet Psychiatry*, *6*(10), 830-839. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30286-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30286-X)
- Hales, St, 1733. *Statistical Essays Containing Haemostatics*, vol. 2. Woodward, London. Hammouda, M., 1937.
- Halland, M., Almazar, A., Lee, R., Atkinson, E., Larson, J., Talley, N. J., & Saito, Y. A. (2014). A case-control study of childhood trauma in the development of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, *26*(7), Article 7. <https://doi.org/10.1111/nmo.12353>
- Haller, H., Cramer, H., Lauche, R., & Dobos, G. (2015). Somatoform Disorders and Medically Unexplained Symptoms in Primary Care. *Deutsches Arzteblatt Online*. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2015.0279>
- Hallman, D. M., Olsson, E. M. G., von Schéele, B., Melin, L., & Lyskov, E. (2011). Effects of Heart Rate Variability Biofeedback in Subjects with Stress-Related Chronic Neck Pain : A Pilot Study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *36*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1007/s10484-011-9147-0>
- Halpin, S. J., & Ford, A. C. (2012). Prevalence of Symptoms Meeting Criteria for Irritable Bowel Syndrome in Inflammatory Bowel Disease : Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology*, *107*(10), 1474-1482. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.260>
- Haltigan, J. D., & Vaillancourt, T. (2016). Identifying Trajectories of Borderline Personality Features in Adolescence : Antecedent and Interactive Risk Factors. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *61*(3), 166-175. <https://doi.org/10.1177/0706743715625953>
- Hambrick, E. P., Brawner, T. W., & Perry, B. D. (2019). Timing of Early-Life Stress and the Development of Brain-Related Capacities. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *13*, 183. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00183>



- Hamilton, J. L., & Alloy, L. B. (2016). Atypical reactivity of heart rate variability to stress and depression across development : Systematic review of the literature and directions for future research. *Clinical Psychology Review, 50*, 67-79. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.09.003>
- Hammen, C. (2005). Stress and Depression. *Annual Review of Clinical Psychology, 1*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938>
- Hamner, J. W., Tan, C. O., Tzeng, Y.-C., & Taylor, J. A. (2012). Cholinergic control of the cerebral vasculature in humans : Cholinergic control of the cerebral vasculature. *The Journal of Physiology, 590*(24), 6343-6352. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.245100>
- Harmsel, J. F., Noordzij, M. L., Goudriaan, A. E., Dekker, J. J. M., Swinkels, L. T. A., van der Pol, T. M., & Popma, A. (2021). Bioceing and ambulatory biofeedback to enhance emotion regulation : A review of studies investigating non-psychiatric and psychiatric populations. *International Journal of Psychophysiology, 159*, 94-106. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2020.11.009>
- Harris, A. M., Orav, E. J., Bates, D. W., & Barsky, A. J. (2009). Somatization Increases Disability Independent of Comorbidity. *Journal of General Internal Medicine, 24*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1007/s11606-008-0845-0>
- Hart, H., & Rubia, K. (2012). Neuroimaging of child abuse : A critical review. *Frontiers in Human Neuroscience, 6*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00052>
- Hartman, T. C., Borghuis, M. S., Lucassen, P. L. B. J., van de Laar, F. A., Speckens, A. E., & van Weel, C. (2009). Medically unexplained symptoms, somatisation disorder and hypochondriasis : Course and prognosis. A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research, 66*(5), Article 5. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.09.018>
- Hasin, D., & Katz, H. (2007). Somatoform and Substance Use Disorders. *Psychosomatic Medicine, 69*(9), 870-875. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31815b00d7>
- Hassett, A. L., Radvanski, D. C., Vaschillo, E. G., Vaschillo, B., Sigal, L. H., Karavidas, M. K., Buyske, S., & Lehrer, P. M. (2007). A Pilot Study of the Efficacy of Heart Rate Variability (HRV) Biofeedback in Patients with Fibromyalgia. *Applied Psychophysiology and Biofeedback, 32*(1), 1-10. <https://doi.org/10.1007/s10484-006-9028-0>
- Hayano, J., & Yuda, E. (2019). Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *Journal of Physiological Anthropology, 38*(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s40101-019-0193-2>
- Hazlett-Stevens, H., Craske, M. G., Mayer, E. A., Chang, L., & Naliboff, B. D. (2003). Prevalence of irritable bowel syndrome among university students. *Journal of Psychosomatic Research, 55*(6), Article 6. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00019-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00019-9)
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). *Circulation, 93*(5), 1043-1065.
- Heim, C., Shugart, M., Craighead, W. E., & Nemeroff, C. B. (2010). Neurobiological and psychiatric consequences of child abuse and neglect. *Developmental Psychobiology, 52*(7), 671-690. <https://doi.org/10.1002/dev.20494>
- Heimrich, K. G., Lehmann, T., Schlattmann, P., & Prell, T. (2021). Heart Rate Variability Analyses in Parkinson's Disease : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Sciences, 11*(8), 959. <https://doi.org/10.3390/brainsci11080959>
- Heiss, S., Vaschillo, B., Vaschillo, E. G., Timko, C. A., & Hormes, J. M. (2021). Heart rate variability as a biobehavioral marker of diverse psychopathologies : A review and argument for an "ideal range". *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 121*, 144-155. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.12.004>
- Held, J., Višlā, A., Wolfer, C., Messerli-Bürgy, N., & Flückiger, C. (2021). Heart rate variability change during a stressful cognitive task in individuals with anxiety and control participants. *BMC Psychology, 9*(1), 44. <https://doi.org/10.1186/s40359-021-00551-4>
- Henje Blom, E., Olsson, E., Serlachius, E., Ericson, M., & Ingvar, M. (2010). Heart rate variability (HRV) in adolescent females with anxiety disorders and major depressive disorder. *Acta Paediatrica, 99*(4), 604-611. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01657.x>
- Henningsen, P. (2018). Management of somatic symptom disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 20*(1), 23-31. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.1/phenningesen>

- Henningsen, P., Zimmermann, T., & Sattel, H. (2003). Medically Unexplained Physical Symptoms, Anxiety, and Depression : A Meta-Analytic Review. *Psychosomatic Medicine*, 65(4), 528-533. <https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000075977.90337.E7>
- Henningsen, P., Zipfel, S., & Herzog, W. (2007). Management of functional somatic syndromes. *The Lancet*, 369(9565), Article 9565. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60159-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60159-7)
- Herhaus, B., Conrad, R., & Petrowski, K. (2023). Effect of a slow-paced breathing with heart rate variability biofeedback intervention on pro-inflammatory cytokines in individuals with panic disorder—A randomized controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 326, 132-138. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.091>
- Herhaus, B., Siepmann, M., Kahaly, G. J., Conrad, R., & Petrowski, K. (2022). Effect of a Biofeedback Intervention on Heart Rate Variability in Individuals With Panic Disorder : A Randomized Controlled Trial. *Psychosomatic Medicine*, 84(2). [https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/2022/02000/Effect\\_of\\_a\\_Biofeedback\\_Intervention\\_on\\_Heart\\_Rate.9.aspx](https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/2022/02000/Effect_of_a_Biofeedback_Intervention_on_Heart_Rate.9.aspx)
- Hering, H. E. (1924). Der Sinus caroticus an der Ursprungsstelle der Carotis interna als Ausgangsort eines hemmenden Herzreflexes und depressorischen Gefäßreflexes. *Munch. Med. Wochenschr.* 71, 701–705
- Hermanowicz, N. (2007). Cranial Nerves IX (Glossopharyngeal) and X (Vagus). In *Textbook of Clinical Neurology* (p. 217-229). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-141603618-0.10013-X>
- Herrero, H., Tarrada, A., Haffen, E., Mignot, T., Sense, C., Schwan, R., EL-Hage, W., Maillard, L., & Hingray, C. (2020). Skin conductance response and emotional response in women with psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*, 81, 123-131. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.07.028>
- Herzog, J. I., & Schmahl, C. (2018). Adverse Childhood Experiences and the Consequences on Neurobiological, Psychosocial, and Somatic Conditions Across the Lifespan. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 420. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00420>
- Hewitt, P. L., Flett, G. L., & Mosher, S. W. (1992). The Perceived Stress Scale : Factor structure and relation to depression symptoms in a psychiatric sample. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 14(3), 247-257. <https://doi.org/10.1007/BF00962631>
- Hilgartner, K., Schmid-Zalaudek, K., Csanády-Leitner, R., Mörtl, M., Rössler, A., & Lackner, H. K. (2021). Phasic heart rate variability and the association with cognitive performance : A cross-sectional study in a healthy population setting. *PLOS ONE*, 16(3), e0246968. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246968>
- Hiller, W., Cebulla, M., Korn, H.-J., Leibbrand, R., Röers, B., & Nilges, P. (2010). Causal symptom attributions in somatoform disorder and chronic pain. *Journal of Psychosomatic Research*, 68(1), 9-19. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.06.011>
- Hiller, W., Rief, W., & Brähler, E. (2006). Somatization in the population : From mild bodily misperceptions to disabling symptoms. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 41(9), Article 9. <https://doi.org/10.1007/s00127-006-0082-y>
- Hirsch, J. A., & Bishop, B. (1981). Respiratory sinus arrhythmia in humans : How breathing pattern modulates heart rate. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 241(4), H620-H629. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1981.241.4.H620>
- Hjemdahl, P., Freyschuss, U., Juhlin-Dannfelt, A., & Linde, B. (1984). Differentiated sympathetic activation during mental stress evoked by the Stroop test. *Acta physiologica Scandinavica. Supplementum*, 527, 25-29.
- Holahan, C. J., Moos, R. H., Holahan, C. K., Brennan, P. L., & Schutte, K. K. (2005). Stress Generation, Avoidance Coping, and Depressive Symptoms : A 10-Year Model. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 73(4), 658-666. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.73.4.658>
- Holzman, J. B., & Bridgett, D. J. (2017). Heart rate variability indices as bio-markers of top-down self-regulatory mechanisms : A meta-analytic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 74, 233-255. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.12.032>
- Homma, I., & Masaoka, Y. (2008). Breathing rhythms and emotions : Breathing and emotion. *Experimental Physiology*, 93(9), Article 9. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2008.042424>

- Homma, S. (2012). Local differences in electrogastrographic responses to the stress of the mirror drawing test (MDT) as determined by multichannel electrogastrography. *Journal of Smooth Muscle Research*, 48(2\_3), Article 2\_3. <https://doi.org/10.1540/jsmr.48.47>
- Homma, S. (2014). Correlations between anxiety and the stress responses of electrogastrography (EGG) induced by the mirror drawing test (MDT). *Journal of Smooth Muscle Research*, 50(0), Article 0. <https://doi.org/10.1540/jsmr.50.1>
- Hopkins, D. A., & Armour, J. A. (1998). *Brainstem cells of origin of physiologically identified cardiopulmonary nerves in the rhesus monkey Macaca mulatta*. 12.
- Horackova, M., & Armour, J. A. (1995). *Role of peripheral autonomic neurones in maintaining adequate cardiac function*. 10.
- Hot, P., Leconte, P., & Sequeira, H. (2005). Diurnal autonomic variations and emotional reactivity. *Biological Psychology*, 69(3), Article 3. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2004.08.005>
- Hot, P., & Delplanque, S. (2013). *Electrophysiologie de la cognition*. Dunod. <https://books.google.fr/books?id=k7M3nwEACAAJ>
- Hot, P., & Sequeira, H. (2015). Diurnal emotional reactivity : Ultradian changes at neural and behavioral levels in men. *Chronobiology International*, 32(5), Article 5. <https://doi.org/10.3109/07420528.2015.1039645>
- Hotopf, M., Mayou, R., Wadsworth, M., & Wessely, S. (1999). Childhood Risk Factors for Adults With Medically Unexplained Symptoms : Results From a National Birth Cohort Study. *American Journal of Psychiatry*, 156(11), 1796-1800. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.11.1796>
- Houle, M. S., & Billman, G. E. (1999). Low-frequency component of the heart rate variability spectrum : A poor marker of sympathetic activity. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 276(1), H215-H223. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1999.276.1.H215>
- Howell, D. C. (2006). *Méthodes statistiques en sciences humaines* (6th ed.). deBoeck supérieur.
- Howie, H., Rijal, C. M., & Ressler, K. J. (2019). A review of epigenetic contributions to post-traumatic stress disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(4), 417-428. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.4/kressler>
- Huang, M., Shah, A., Su, S., Goldberg, J., Lampert, R. J., Levantsevych, O. M., Shallenberger, L., Pimple, P., Bremner, J. D., & Vaccarino, V. (2018). Association of Depressive Symptoms and Heart Rate Variability in Vietnam War-Era Twins : A Longitudinal Twin Difference Study. *JAMA Psychiatry*, 75(7), Article 7. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2018.0747>
- Huang, W.-L., Liao, S.-C., & Gau, S. S.-F. (2021). Association between Stroop tasks and heart rate variability features in patients with somatic symptom disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 136, 246-255. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.02.002>
- Huang, W.-L., Liao, S.-C., Tu, Y.-K., Yang, C. C. H., Kuo, T. B. J., & Gau, S. S.-F. (2019). Autonomic reactivity during reading of a somatic distress script in patients with somatic symptom disorder. *Journal of Psychosomatic Research*, 123, 109729. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2019.05.007>
- Huang, W.-L., Liao, S.-C., Yang, C. C. H., Kuo, T. B. J., Chen, T.-T., Chen, I.-M., & Gau, S. S.-F. (2017). Measures of Heart Rate Variability in Individuals With Somatic Symptom Disorder. *Psychosomatic Medicine*, 79(1), 34-42. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000362>
- Huang, X.-F., Törk, I., & Paxinos, G. (1993). Dorsal motor nucleus of the vagus nerve : A cyto- and chemoarchitectonic study in the human: HUMAN DORSAL MOTOR NUCLEUS OF VAGUS. *Journal of Comparative Neurology*, 330(2), 158-182. <https://doi.org/10.1002/cne.903300203>
- Hüllemann, P. (2018). *Referee report. For : Central sensitization and pain hypersensitivity: Some critical considerations. [version 2; referees: 2 approved]*. <https://doi.org/10.5256/F1000RESEARCH.17668.R38593>
- Humphreys, K. L., King, L. S., Sacchet, M. D., Camacho, M. C., Colich, N. L., Ordaz, S. J., Ho, T. C., & Gotlib, I. H. (2019). Evidence for a sensitive period in the effects of early life stress on hippocampal volume. *Developmental Science*, 22(3). <https://doi.org/10.1111/desc.12775>
- Hungin, A. P. S., Becher, A., Cayley, B., Heidelbaugh, J. J., Muris, J. W. M., Rubin, G., Seifert, B., Russell, A., & De Wit, N. J. (2015). Irritable bowel syndrome : An integrated explanatory model for clinical practice. *Neurogastroenterology & Motility*, 27(6), 750-763. <https://doi.org/10.1111/nmo.12524>

- Hyams, J. S., Lorenzo, C. D., Saps, M., Shulman, R. J., & Staiano, A. (2020). *Childhood Functional Gastrointestinal Disorders : Child/Adolescent*.
- Ilnyckyj, A., & Bernstein, C. N. (2002). Sexual Abuse in Irritable Bowel Syndrome : To Ask or Not to Ask – That Is the Question. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 16(11), Article 11. <https://doi.org/10.1155/2002/245256>
- Inanaga, K. (1998). *Frontal midline theta rhythm and mental activity*.
- Ioannidis, K., Askelund, A. D., Kievit, R. A., & van Harmelen, A.-L. (2020). The complex neurobiology of resilient functioning after childhood maltreatment. *BMC Medicine*, 18(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-1490-7>
- Ionescu, C. G., Popa-Velea, O., Mihăilescu, A. I., Talaşman, A. A., & Bădărău, I. A. (2021). Somatic Symptoms and Sleep Disorders : A Literature Review of Their Relationship, Comorbidities and Treatment. *Healthcare*, 9(9), 1128. <https://doi.org/10.3390/healthcare9091128>
- Ivana Suryanto, Y., Ardi Pramudita, E., & Nando Nugraha, L. (2022). The Autonomic Nervous System and Big Five Personality. *BIO Web of Conferences*, 49, 03002. <https://doi.org/10.1051/bioconf/20224903002>
- Jandackova, V. K., Britton, A., Malik, M., & Steptoe, A. (2016). *Heart rate variability and depressive symptoms : A cross-lagged analysis over a 10-year period in the Whitehall II study*. 11.
- Jang, A., Hwang, S.-K., Padhye, N. S., & Meininger, J. C. (2017). Effects of Cognitive Behavior Therapy on Heart Rate Variability in Young Females with Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome : A Parallel-group Trial. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 23(3), 435-445. <https://doi.org/10.5056/jnm17017>
- Janig, W. (1989). *16 Autonomic Nervous System*. 2.
- Jänig, W., & Häbler, H.-J. (2003). Neurophysiological analysis of target-related sympathetic pathways - from animal to human : Similarities and differences\*: **Neurophysiological analysis of sympathetic pathways**. *Acta Physiologica Scandinavica*, 177(3), 255-274. <https://doi.org/10.1046/j.1365-201X.2003.01088.x>
- Janssens, K. A. M., Rosmalen, J. G. M., Ormel, J., van Oort, F. V. A., & Oldehinkel, A. J. (2010). Anxiety and depression are risk factors rather than consequences of functional somatic symptoms in a general population of adolescents : The TRAILS study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(3), 304-312. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02174.x>
- Jarczok, M. N., Weimer, K., Braun, C., Williams, D. P., Thayer, J. F., Gündel, H. O., & Balint, E. M. (2022). Heart rate variability in the prediction of mortality : A systematic review and meta-analysis of healthy and patient populations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 143, 104907. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104907>
- Jarrett, M. E., Cain, K. C., Barney, P. G., Burr, R. L., Naliboff, B. D., Shulman, R., Zia, J., & Heitkemper, M. M. (2015). Balance of Autonomic Nervous System Predicts Who Benefits from a Self-management Intervention Program for Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 22(1), Article 1. <https://doi.org/10.5056/jnm15067>
- Jas, M., Engemann, D. A., Bekhti, Y., Raimondo, F., & Gramfort, A. (2017). Autoreject : Automated artifact rejection for MEG and EEG data. *NeuroImage*, 159, 417-429. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.06.030>
- Jas, M., Engemann, D., Raimondo, F., Bekhti, Y., & Gramfort, A. (2016). Automated rejection and repair of bad trials in MEG/EEG. *2016 International Workshop on Pattern Recognition in Neuroimaging (PRNI)*, 1-4. <https://doi.org/10.1109/PRNI.2016.7552336>
- Jean, A. (1991). Le noyau du faisceau solitaire : Aspects neuroanatomiques, neurochimiques et fonctionnels. *Archives Internationales de Physiologie, de Biochimie et de Biophysique*, 99(5), A3-A52. <https://doi.org/10.3109/13813459109145916>
- Jeanne, R., Piton, T., Minjoz, S., Bassan, N., Le Chenechal, M., Semblat, A., Hot, P., Kibleur, A., & Pellissier, S. (2023). Gut-Brain Coupling and Multilevel Physiological Response to Biofeedback Relaxation After a Stressful Task Under Virtual Reality Immersion : A Pilot Study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 48(1), 109-125. <https://doi.org/10.1007/s10484-022-09566-y>
- Jedd, K., Hunt, R. H., Cicchetti, D., Hunt, E., Cowell, R. A., Rogosch, F. A., Toth, S. L., & Thomas, K. M. (2015). Long-term consequences of childhood maltreatment : Altered amygdala functional connectivity. *Development and Psychopathology*, 27(4pt2), 1577-1589. <https://doi.org/10.1017/S0954579415000954>

- Jester, D. J., Rozek, E. K., & McKelley, R. A. (2019). Heart rate variability biofeedback : Implications for cognitive and psychiatric effects in older adults. *Aging & Mental Health*, 23(5), Article 5. <https://doi.org/10.1080/13607863.2018.1432031>
- John, O. P., Donahue, E. M., & Kentle, R. L. (1991). Big five inventory. *Journal of Personality and Social Psychology*.
- Johnson, B. K. (2018). Physiology of the Autonomic Nervous System. In E. Farag, M. Argaliou, J. E. Tetzlaff, & D. Sharma (Éds.), *Basic Sciences in Anesthesia* (p. 355-364). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-62067-1\\_19](https://doi.org/10.1007/978-3-319-62067-1_19)
- Jones, M. P., Tack, J., Van Oudenhove, L., Walker, M. M., Holtmann, G., Koloski, N. A., & Talley, N. J. (2017). Mood and Anxiety Disorders Precede Development of Functional Gastrointestinal Disorders in Patients but Not in the Population. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 15(7), Article 7. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.12.032>
- Jones, M., Wessinger, S., & Crowell, M. (2006). Coping Strategies and Interpersonal Support in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4(4), 474-481. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2005.12.012>
- Jordan, D., & Spyer, K. M. (1986). Chapter 18 Brainstem integration of cardiovascular and pulmonary afferent activity. In *Progress in Brain Research* (Vol. 67, p. 295-314). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)62769-7](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)62769-7)
- Jose, A. D. (1966). Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man. *The American Journal of Cardiology*, 18(3), 476-478. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(66\)90073-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(66)90073-7)
- Jose, A. D., & Collison, D. (1970). The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in man. *Cardiovascular research*, 4(2), 160-167. <https://doi.org/10.1093/cvr/4.2.160>
- Joshee, S., Lim, L., Wybrecht, A., Berriesford, R., & Riddle, M. (2022). Meta-analysis and systematic review of the association between adverse childhood events and irritable bowel syndrome. *Journal of Investigative Medicine*, 70(6), 1342-1351. <https://doi.org/10.1136/jim-2021-002109>
- J.P. Szaflarski, D.M. Ficker, W.T. Cahill, & M.D. Privitera. (2000). Four-year incidence of psychogenic nonepileptic seizures in adults in Hamilton County, OH. *Neurology*, 55(10), 1561. <https://doi.org/10.1212/WNL.55.10.1561>
- Kageyama, Y., Odagaki, M., & Hosaka, H. (2007). Wavelet Analysis for Quantification of Mental Stress Stage by Finger-tip Photo-plethysmography. *2007 29th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 1846-1849. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2007.4352674>
- Kalisch, R., Baker, D. G., Basten, U., Boks, M. P., Bonanno, G. A., Brummelman, E., Chmitorz, A., Fernández, G., Fiebach, C. J., Galatzer-Levy, I., Geuze, E., Groppa, S., Helmreich, I., Hendl, T., Hermans, E. J., Jovanovic, T., Kubiak, T., Lieb, K., Lutz, B., ... Kleim, B. (2017). The resilience framework as a strategy to combat stress-related disorders. *Nature Human Behaviour*, 1(11), 784-790. <https://doi.org/10.1038/s41562-017-0200-8>
- Kalkbrenner, M. T. (2021). Alpha, Omega, and *H* Internal Consistency Reliability Estimates : Reviewing These Options and When to Use Them. *Counseling Outcome Research and Evaluation*, 1-12. <https://doi.org/10.1080/21501378.2021.1940118>
- Kalra, P., & Sharma, V. (2020). Mental Stress Assessment Using PPG Signal a Deep Neural Network Approach. *IETE Journal of Research*, 1-7. <https://doi.org/10.1080/03772063.2020.1844068>
- Kämpfer, N., Staufienbiel, S., Wegener, I., Rambau, S., Urbach, A. S., Mücke, M., Geiser, F., & Conrad, R. (2016). Suicidality in patients with somatoform disorder – the speechless expression of anger? *Psychiatry Research*, 246, 485-491. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.10.022>
- Kanbara, K., Morita, Y., Hasuo, H., & Abe, T. (2021). The Association Between Heart Rate Variability and Quality of Life in Patients with Functional Somatic Syndrome and Healthy Controls. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 46(3), 279-285. <https://doi.org/10.1007/s10484-021-09515-1>
- Kanner, A. D., Coyne, J. C., Schaefer, C., & Lazarus, R. S. (1981). Comparison of two modes of stress measurement : Daily hassles and uplifts versus major life events. *Journal of Behavioral Medicine*, 4(1), Article 1. <https://doi.org/10.1007/BF00844845>
- Kano, M., Muratsubaki, T., Morishita, J., Kono, K., Mugikura, S., Takase, K., Ly, H. G., Dupont, P., Van Oudenhove, L., & Fukudo, S. (2017). Influence of Uncertain Anticipation on Brain Responses to Aversive Rectal Distension in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 79(9), 988-999. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000484>



- Karavidas, M. K., Lehrer, P. M., Vaschillo, E. G., Vaschillo, B., Marin, H., Buyske, S., Malinovsky, I., Radvanski, D., & Hassett, A. (2007). Preliminary Results of an Open Label Study of Heart Rate Variability Biofeedback for the Treatment of Major Depression. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 32(1), Article 1. <https://doi.org/10.1007/s10484-006-9029-z>
- Katherine Jurek, M., Seavey, H., Guidry, M., Slomka, E., & Hunter, S. D. (2022). The effects of slow deep breathing on microvascular and autonomic function and symptoms in adults with irritable bowel syndrome: A pilot study. *Neurogastroenterology & Motility*, 34(5), e14275. <https://doi.org/10.1111/nmo.14275>
- Kato, K., Sullivan, P. F., Evengård, B., & Pedersen, N. L. (2009). A population-based twin study of functional somatic syndromes. *Psychological Medicine*, 39(3), 497-505. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003784>
- Kato, T. (2012). Development of the Coping Flexibility Scale: Evidence for the coping flexibility hypothesis. *Journal of Counseling Psychology*, 59(2), Article 2. <https://doi.org/10.1037/a0027770>
- Kemp, A. H., Quintana, D. S., Gray, M. A., Felmingham, K. L., Brown, K., & Gatt, J. M. (2010). Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*, 67(11), Article 11. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.012>
- Kennedy, L., & Parker, S. H. (2019). Biofeedback as a stress management tool: A systematic review. *Cognition, Technology & Work*, 21(2), Article 2. <https://doi.org/10.1007/s10111-018-0487-x>
- Kerous, B., Barteček, R., Roman, R., Sojka, P., Bečev, O., & Liarokapis, F. (2020). Examination of electrodermal and cardiovascular reactivity in virtual reality through a combined stress induction protocol. *Journal of Ambient Intelligence and Humanized Computing*, 11(12), 6033-6042. <https://doi.org/10.1007/s12652-020-01858-7>
- Keskitalo, A., Aatsinki, A.-K., Kortessluoma, S., Pelto, J., Korhonen, L., Lahti, L., Lukkarinen, M., Munukka, E., Karlsson, H., & Karlsson, L. (2021). Gut microbiota diversity but not composition is related to saliva cortisol stress response at the age of 2.5 months. *Stress*, 24(5), 551-560. <https://doi.org/10.1080/10253890.2021.1895110>
- Khaledian, H., Education Organization, Sanandaj, Iran., Parhizkar, B., Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran., Shikhesmaeili, F., Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran., Moradi, M., & Vice Chancellor for Research and Technology, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. (2019). Comparison of the personality characteristics and coping strategies between the patients with irritable bowel syndrome and normal individuals. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*, 24(3), 85-95. <https://doi.org/10.29252/sjku.24.3.85>
- Khemani, P., & Mehdirad, A. A. (2020). Cardiovascular Disorders Mediated by Autonomic Nervous System Dysfunction. *Cardiology in Review*, 28(2), 65-72. <https://doi.org/10.1097/CRD.0000000000000280>
- Khoo, E. M., Mathers, N. J., McCarthy, S. A., & Low, W. Y. (2012). Somatisation Disorder and Its Associated Factors in Multiethnic Primary Care Clinic Attenders. *International Journal of Behavioral Medicine*, 19(2), 165-173. <https://doi.org/10.1007/s12529-011-9164-7>
- Kim, H.-G., Cheon, E.-J., Bai, D.-S., Lee, Y. H., & Koo, B.-H. (2018). Stress and Heart Rate Variability: A Meta-Analysis and Review of the Literature. *Psychiatry Investigation*, 15(3), Article 3. <https://doi.org/10.30773/pi.2017.08.17>
- Kirmayer, L. J., & Sartorius, N. (2007). Cultural Models and Somatic Syndromes. *Psychosomatic Medicine*, 69(9), 832-840. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31815b002c>
- Kirsch, I., & Jakobsen, J. C. (2018). Network meta-analysis of antidepressants. *The Lancet*, 392(10152), Article 10152. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31799-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31799-9)
- Kirschbaum, C., Pirke, K.-M., & Hellhammer, D. H. (1993). The 'Trier Social Stress Test' – A Tool for Investigating Psychobiological Stress Responses in a Laboratory Setting. *Neuropsychobiology*, 28(1-2), Article 1-2. <https://doi.org/10.1159/000119004>
- Kirschbaum, C., Prussner, J. C., Stone, A. A., Federenko, I., Gaab, J., Lintz, D., Schommer, N., & Hellhammer, D. H. (1995). Persistent High Cortisol Responses to Repeated Psychological Stress in a Subpopulation of Healthy Men. *Psychosomatic Medicine*, 57(5). [https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/1995/09000/Persistent\\_High\\_Cortisol\\_Responses\\_to\\_Repeated.9.aspx](https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/1995/09000/Persistent_High_Cortisol_Responses_to_Repeated.9.aspx)
- Kleinstäuber, M., Witthöft, M., Steffanowski, A., van Marwijk, H., Hiller, W., & Lambert, M. J. (2014). Pharmacological interventions for somatoform disorders in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010628.pub2>

- Klewinghaus, L., & Martin, A. (2022). Presentation and Evaluation of a Manual for Heart Rate Variability Biofeedback in Somatic Symptom Disorder. *Verhaltenstherapie*, 1-10. <https://doi.org/10.1159/000522419>
- Knight, S., Harvey, A., Lubitz, L., Rowe, K., Reveley, C., Veit, F., Hennel, S., & Scheinberg, A. (2013). Paediatric chronic fatigue syndrome : Complex presentations and protracted time to diagnosis. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 49(11), 919-924. <https://doi.org/10.1111/jpc.12425>
- Kocatepe, V., Arıkan, H. C., Yıldırım, S., Peker, S., & Ünver, V. (2020). *The Acceptance of Illness and Life Satisfaction of Individuals with Chronic Disease*.
- Koenig, J. (2020). Neurovisceral regulatory circuits of affective resilience in youth : Principal outline of a dynamic model of neurovisceral integration in development. *Psychophysiology*, 57(5). <https://doi.org/10.1111/psyp.13568>
- Koenig, J., Loerbroks, A., Jarczok, M. N., Fischer, J. E., & Thayer, J. F. (2016). Chronic Pain and Heart Rate Variability in a Cross-Sectional Occupational Sample : Evidence for Impaired Vagal Control. *The Clinical Journal of Pain*, 32(3), 218-225. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000242>
- Koenig, J., Williams, D. P., Kemp, A. H., & Thayer, J. F. (2016). Vagally mediated heart rate variability in headache patients—A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*, 36(3), 265-278. <https://doi.org/10.1177/0333102415583989>
- Kogan, A., Gruber, J., Shallcross, A. J., Ford, B. Q., & Mauss, I. B. (2013). Too much of a good thing? Cardiac vagal tone's nonlinear relationship with well-being. *Emotion*, 13(4), 599-604. <https://doi.org/10.1037/a0032725>
- Koizumi, K., Terui, N., & Kollai, M. (1985). Effect of cardiac vagal and sympathetic nerve activity on heart rate in rhythmic fluctuations. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 12(2-3), Article 2-3. [https://doi.org/10.1016/0165-1838\(85\)90065-7](https://doi.org/10.1016/0165-1838(85)90065-7)
- Kolacz, J., Kovacic, K., Lewis, G. F., Sood, M. R., Aziz, Q., Roath, O. R., & Porges, S. W. (2021a). Cardiac autonomic regulation and joint hypermobility in adolescents with functional abdominal pain disorders. *Neurogastroenterology & Motility*, 33(12), e14165. <https://doi.org/10.1111/nmo.14165>
- Kolacz, J., Kovacic, K., Lewis, G. F., Sood, M. R., Aziz, Q., Roath, O. R., & Porges, S. W. (2021b). Cardiac autonomic regulation and joint hypermobility in adolescents with functional abdominal pain disorders. *Neurogastroenterology & Motility*, 33(12). <https://doi.org/10.1111/nmo.14165>
- Koleck, M., Mazaux, J.-M., Rascle, N., & Bruchon-Schweitzer, M. (2006). Psycho-social factors and coping strategies as predictors of chronic evolution and quality of life in patients with low back pain : A prospective study. *European Journal of Pain*, 10(1), 1-1. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.01.003>
- Koloski, N. A., Jones, M., & Talley, N. J. (2016). Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia : A 1-year population-based prospective study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 44(6), Article 6. <https://doi.org/10.1111/apt.13738>
- Koreki, A., Garfkinel, S. N., Mula, M., Agrawal, N., Cope, S., Eilon, T., Gould Van Praag, C., Critchley, H. D., Edwards, M., & Yogarajah, M. (2020). Trait and state interoceptive abnormalities are associated with dissociation and seizure frequency in patients with functional seizures. *Epilepsia*, 61(6), 1156-1165. <https://doi.org/10.1111/epi.16532>
- Kovacic, K., Kolacz, J., Lewis, G. F., & Porges, S. W. (2020). Impaired Vagal Efficiency Predicts Auricular Neurostimulation Response in Adolescent Functional Abdominal Pain Disorders. *American Journal of Gastroenterology*, 115(9), 1534-1538. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000753>
- Kovács, Z., & Kovács, F. (2007). Depressive and Anxiety Symptoms, Dysfunctional Attitudes and Social Aspects in Irritable Bowel Syndrome and Inflammatory Bowel Disease. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 37(3), 245-255. <https://doi.org/10.2190/PM.37.3.a>
- Kozłowska, K., Palmer, D. M., Brown, K. J., McLean, L., Scher, S., Gevirtz, R., Chudleigh, C., & Williams, L. M. (2015). Reduction of Autonomic Regulation in Children and Adolescents With Conversion Disorders: *Psychosomatic Medicine*, 77(4), Article 4. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000184>
- Kozłowska, K., Rampersad, R., Cruz, C., Shah, U., Chudleigh, C., Soe, S., Gill, D., Scher, S., & Carrive, P. (2017). The respiratory control of carbon dioxide in children and adolescents referred for treatment of psychogenic non-epileptic seizures. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 26(10), 1207-1217. <https://doi.org/10.1007/s00787-017-0976-0>
- Kozłowska, K., Scher, S., & Helgeland, H. (2020). *Functional Somatic Symptoms in Children and Adolescents : A Stress-System Approach to Assessment and Treatment*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-46184-3>



- Krámská, L., Hrešková, L., Vojtěch, Z., Krámský, D., & Myers, L. (2020). Maladaptive emotional regulation in patients diagnosed with psychogenic non-epileptic seizures (PNES) compared with healthy volunteers. *Seizure*, 78, 7-11. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.02.009>
- Krempel, L., & Martin, A. (2023). Efficacy of Heart Rate Variability Biofeedback for Somatic Symptom Disorder : A Pilot Randomized Controlled Trial. *Psychosomatic Medicine*, 85(1). [https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/2023/01000/Efficacy\\_of\\_Heart\\_Rate\\_Variability\\_Biofeedback\\_for.9.aspx](https://journals.lww.com/psychosomaticmedicine/Fulltext/2023/01000/Efficacy_of_Heart_Rate_Variability_Biofeedback_for.9.aspx)
- Kristensen, H., Oerbeck, B., Torgersen, H. S., Hansen, B. H., & Wyller, V. B. (2014). Somatic symptoms in children with anxiety disorders : An exploratory cross-sectional study of the relationship between subjective and objective measures. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 23(9), 795-803. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0512-9>
- Kroenke, K. (1997). Multisomatoform Disorder : An Alternative to Undifferentiated Somatoform Disorder for the Somatizing Patient in Primary Care. *Archives of General Psychiatry*, 54(4), Article 4. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1997.01830160080011>
- Kroenke, K. (2003). Patients presenting with somatic complaints : Epidemiology, psychiatric co-morbidity and management. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 12(1), 34-43. <https://doi.org/10.1002/mpr.140>
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J., Linzer, M., Hahn, S., deGruy, F., & Brody, D. (1994). Physical symptoms in primary care. Predictors of psychiatric disorders and functional impairment. *Archives of Family Medicine*, 3(9), 774-779. <https://doi.org/10.1001/archfami.3.9.774>
- Kroenke, & Price. (1993). *Symptoms in the Community Prevalence, Classification, and Psychiatric Comorbidity*. 7.
- Kromenacker, B. W., Sanova, A. A., Marcus, F. I., Allen, J. J. B., & Lane, R. D. (2018). Vagal Mediation of Low-Frequency Heart Rate Variability During Slow Yogic Breathing: *Psychosomatic Medicine*, 80(6), Article 6. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000603>
- Kudo, N., Shinohara, H., & Kodama, H. (2014). Heart Rate Variability Biofeedback Intervention for Reduction of Psychological Stress During the Early Postpartum Period. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 39(3-4), Article 3-4. <https://doi.org/10.1007/s10484-014-9259-4>
- Kuhar, M., & Zager Kocjan, G. (2022). Adverse childhood experiences and somatic symptoms in adulthood : A moderated mediation effects of disturbed self-organization and resilient coping. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*, 14, 1288-1298. <https://doi.org/10.1037/tra0001040>
- Kutlubaev, M. A., Xu, Y., Hackett, M. L., & Stone, J. (2018). Dual diagnosis of epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures : Systematic review and meta-analysis of frequency, correlates, and outcomes. *Epilepsy & Behavior*, 89, 70-78. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.10.010>
- Laborde, S., Allen, M. S., Borges, U., Dosseville, F., Hosang, T. J., Iskra, M., Mosley, E., Salvotti, C., Spolverato, L., Zammit, N., & Javelle, F. (2022). Effects of voluntary slow breathing on heart rate and heart rate variability : A systematic review and a meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 138, 104711. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104711>
- Laborde, S., Allen, M. S., Borges, U., Hosang, T. J., Furley, P., Mosley, E., & Dosseville, F. (2022). The Influence of Slow-Paced Breathing on Executive Function. *Journal of Psychophysiology*, 36(1), 13-27. <https://doi.org/10.1027/0269-8803/a000279>
- Laborde, S., Mosley, E., & Mertgen, A. (2018). Vagal Tank Theory : The Three Rs of Cardiac Vagal Control Functioning – Resting, Reactivity, and Recovery. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 458. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00458>
- Laborde, S., Mosley, E., & Thayer, J. F. (2017). Heart Rate Variability and Cardiac Vagal Tone in Psychophysiological Research – Recommendations for Experiment Planning, Data Analysis, and Data Reporting. *Frontiers in Psychology*, 08. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00213>
- Labudda, K., Frauenheim, M., Illies, D., Miller, I., Schrecke, M., Vietmeier, N., Brandt, C., & Bien, C. G. (2018). Psychiatric disorders and trauma history in patients with pure PNES and patients with PNES and coexisting epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 88, 41-48. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.08.027>
- Lacourt, T. E., Vichaya, E. G., Chiu, G. S., Dantzer, R., & Heijnen, C. J. (2018). The High Costs of Low-Grade Inflammation : Persistent Fatigue as a Consequence of Reduced Cellular-Energy Availability and Non-adaptive Energy Expenditure. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 78. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00078>

- Lacy, B. E., Mearin, F., Chang, L., Chey, W. D., Lembo, A. J., Simren, M., & Spiller, R. (2016). Bowel Disorders. *Gastroenterology*, *150*(6), Article 6. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.031>
- Ladlow, P., O'Sullivan, O., Houston, A., Barker-Davies, R., May, S., Mills, D., Dewson, D., Chamley, R., Naylor, J., Mulae, J., Bennett, A. N., Nicol, E. D., & Holdsworth, D. A. (2022). Dysautonomia following COVID-19 is not associated with subjective limitations or symptoms but is associated with objective functional limitations. *Heart Rhythm*, *19*(4), 613-620. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.12.005>
- LaFrance, W. C., Baker, G. A., Duncan, R., Goldstein, L. H., & Reuber, M. (2013). Minimum requirements for the diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures : A staged approach: A report from the International League Against Epilepsy Nonepileptic Seizures Task Force. *Epilepsia*, *54*(11), 2005-2018. <https://doi.org/10.1111/epi.12356>
- LaFrance, W. C., DeLuca, M., Machan, J. T., & Fava, J. L. (2013). Traumatic brain injury and psychogenic nonepileptic seizures yield worse outcomes : TBI and PNES. *Epilepsia*, *54*(4), 718-725. <https://doi.org/10.1111/epi.12053>
- Lalanza, J. F., Lorente, S., Bullich, R., García, C., Losilla, J.-M., & Capdevila, L. (2023). Methods for Heart Rate Variability Biofeedback (HRVB): A Systematic Review and Guidelines. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. <https://doi.org/10.1007/s10484-023-09582-6>
- Lang, P. J., Greenwald, M. K., Bradley, M. M., & Hamm, A. O. (1993). Looking at pictures : Affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology*, *30*(3), 261-273. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1993.tb03352.x>
- Langley JN *The Autonomic Nervous System, Part I*. (W. Heffer, Cambridge, 1921).
- Lanzara, R., Conti, C., Camelio, M., Cannizzaro, P., Lalli, V., Bellomo, R. G., Saggini, R., & Porcelli, P. (2020). Alexithymia and Somatization in Chronic Pain Patients : A Sequential Mediation Model. *Frontiers in Psychology*, *11*, 545881. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.545881>
- Larsen, P. D., Tzeng, Y. C., Sin, P. Y. W., & Galletly, D. C. (2010). Respiratory sinus arrhythmia in conscious humans during spontaneous respiration. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, *174*(1-2), 111-118. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2010.04.021>
- Laude, D., Goldman, M., Escourrou, P., & Elghozi, J.-L. (1993). EFFECT OF BREATHING PATTERN ON BLOOD PRESSURE AND HEART RATE OSCILLATIONS IN HUMANS. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *20*(10), 619-626. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1993.tb01643.x>
- Laude, D., Weise, F., Girard, A., & Elghozi, J.-L. (1995). SPECTRAL ANALYSIS OF SYSTOLIC BLOOD PRESSURE AND HEART RATE OSCILLATIONS RELATED TO RESPIRATION. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, *22*(5), 352-357. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.1995.tb02014.x>
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *Stress, appraisal, and coping*. Springer publishing company.
- LeBlanc, N. J., Unger, L. D., & McNally, R. J. (2016). Emotional and physiological reactivity in Complicated Grief. *Journal of Affective Disorders*, *194*, 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.01.024>
- Lee, D., Kim, S. J., Cheon, J., Hwang, E. H., Jung, Y., & Kang, J. I. (2018). Characteristics of Autonomic Activity and Reactivity During Rest and Emotional Processing and Their Clinical Correlations in Somatic Symptom Disorder. *Psychosomatic Medicine*, *80*(8), 690-697. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000622>
- Lee, H. S. (2022). Irritable Bowel Syndrome or Psychiatric Disorders : Which Comes First? *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, *28*(3), 335-336. <https://doi.org/10.5056/jnm22065>
- Lee, H.-W., Lee, J.-W., Jung, W.-G., & Lee, G.-K. (2007). *The Periodic Moving Average Filter for Removing Motion Artifacts from PPG Signals*.
- Lee, T.-W., Dolan, R. J., & Critchley, H. D. (2008). Controlling Emotional Expression : Behavioral and Neural Correlates of Nonimitative Emotional Responses. *Cerebral Cortex*, *18*(1), 104-113. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhm035>
- Lees, T., Shad-Kaneez, F., Simpson, A. M., Nassif, N. T., Lin, Y., & Lal, S. (2018). Heart Rate Variability as a Biomarker for Predicting Stroke, Post-stroke Complications and Functionality. *Biomarker Insights*, *13*, 117727191878693. <https://doi.org/10.1177/1177271918786931>
- Lehrer. (2013). How Does Heart Rate Variability Biofeedback Work? Resonance, the Baroreflex, and Other Mechanisms. *Biofeedback*, *41*(1), Article 1. <https://doi.org/10.5298/1081-5937-41.1.02>
- Lehrer, & Gevirtz, R. (2014). Heart rate variability biofeedback : How and why does it work? *Frontiers in Psychology*, *5*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00756>

- Lehrer, Kaur, K., Sharma, A., Shah, K., Huseby, R., Bhavsar, J., & Zhang, Y. (2020). Heart Rate Variability Biofeedback Improves Emotional and Physical Health and Performance : A Systematic Review and Meta Analysis. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 45(3), Article 3. <https://doi.org/10.1007/s10484-020-09466-z>
- Lehrer, P. (2022). My Life in HRV Biofeedback Research. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. <https://doi.org/10.1007/s10484-022-09535-5>
- Lehrer, P. M., Vaschillo, E. G., & Vidali, V. (2020). Heart Rate and Breathing Are Not Always in Phase During Resonance Frequency Breathing. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 45(3), 145-152. <https://doi.org/10.1007/s10484-020-09459-y>
- Lehrer, P. M., Vaschillo, E., & Vaschillo, B. (2000). [No title found]. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 25(3), Article 3. <https://doi.org/10.1023/A:1009554825745>
- Lehrer, Vaschillo, E. G., Lu, S.-E., Eckberg, D., Vaschillo, B., Scardella, A., & Habib, R. (2006). Heart Rate Variability Biofeedback. *Chest*, 129(2), Article 2. <https://doi.org/10.1378/chest.129.2.278>
- Lehrer, Vaschillo, E. G., & Vaschillo, B. (2000). Resonant Frequency Biofeedback training to increase cardiac variability : Rationale and manual training. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 25(3), 177-191. <https://doi.org/10.1023/A:1009554825745>
- Lehrer, Vaschillo, E. G., Vaschillo, B., Lu, S.-E., Eckberg, D. L., Edelberg, R., Shih, W. J., Lin, Y., Kuusela, T. A., Tahvanainen, K. U. O., & Hamer, R. M. (2003). Heart Rate Variability Biofeedback Increases Baroreflex Gain and Peak Expiratory Flow: *Psychosomatic Medicine*, 65(5), Article 5. <https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000089200.81962.19>
- Lehrer, Vaschillo, E. G., Vaschillo, B., Lu, S.-E., Scardella, A., Siddique, M., & Habib, R. H. (2004). Biofeedback Treatment for Asthma. *Chest*, 126(2), 352-361. <https://doi.org/10.1378/chest.126.2.352>
- Lembo, A. J., Zaman, M., Krueger, R. F., Tomenson, B. M., & Creed, F. H. (2009). Psychiatric Disorder, Irritable Bowel Syndrome, and Extra-Intestinal Symptoms in a Population-Based Sample of Twins. *The American Journal of GASTROENTEROLOGY*, 104, 9.
- Lemogne, C., & Consoli, S. M. (2021). 16.2 Troubles somatiques fonctionnels. *Manuel de psychiatrie*, 358.
- Leong, M., Wang, A. D., Trainor, D., Johnstone, B., Rayner, G., Kalincik, T., Kwan, P., O'Brien, T. J., Velakoulis, D., & Malpas, C. B. (2019). *Personality profiles differ between patients with epileptic seizures and patients with psychogenic non-epileptic seizures*. 25.
- Leonhart, R., de Vroege, L., Zhang, L., Liu, Y., Dong, Z., Schaefer, R., Nolte, S., Fischer, F., Fritzsche, K., & van der Feltz-Cornelis, C. M. (2018). Comparison of the Factor Structure of the Patient Health Questionnaire for Somatic Symptoms (PHQ-15) in Germany, the Netherlands, and China. A Transcultural Structural Equation Modeling (SEM) Study. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 240. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00240>
- Leutgeb, R., Berger, S., Szecsenyi, J., & Laux, G. (2018). Patients with somatoform disorders : More frequent attendance and higher utilization in primary Out-of-Hours care? *PLOS ONE*, 13(8), e0202546. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202546>
- Levenson, J. L. (2011). The Somatoform Disorders : 6 Characters in Search of an Author. *Psychiatric Clinics of North America*, 34(3), 515-524. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.05.006>
- Levy, M. N. (1971). *Sympathetic-Parasympathetic Interactions in the Heart*. 9.
- Levy, M. N. (1990). Autonomic Interactions in Cardiac Control. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 601(1 Electrocardio), Article 1 Electrocardio. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb37302.x>
- Levy, M. N., & Martin, P. J. (1984). Neural Control of the Heart. In N. Sperelakis (Éd.), *Physiology and Pathophysiology of the Heart* (Vol. 34, p. 337-354). Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-1171-4\\_15](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-1171-4_15)
- Levy, M. N., & Zieske, H. (1969). Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventricular transmission. *Journal of Applied Physiology*, 27(4), Article 4. <https://doi.org/10.1152/jappl.1969.27.4.465>
- Lewis, M. J., Kingsley, M., Short, A. L., & Simpson, K. (2007). Rate of reduction of heart rate variability during exercise as an index of physical work capacity : Rate of reduction of HRV during exercise. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 17(6), 696-702. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2006.00616.x>

- Lewis, S. J., & Heaton, K. W. (1997). Stool Form Scale as a Useful Guide to Intestinal Transit Time. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 32(9), 920-924. <https://doi.org/10.3109/00365529709011203>
- Liao, K.-H., Sung, C.-W., Chu, S.-F., Chiu, W.-T., Chiang, Y.-H., Hoffer, B., Ou, J.-C., Chen, K.-Y., Tsai, S.-H., Lin, C.-M., Chen, G.-S., Li, W.-J., & Wang, J.-Y. (2016). Reduced power spectra of heart rate variability are correlated with anxiety in patients with mild traumatic brain injury. *Psychiatry Research*, 243, 349-356. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.07.001>
- Licht, C. M. M., De Geus, E. J. C., Van Dyck, R., & Penninx, B. W. J. H. (2009). Association between Anxiety Disorders and Heart Rate Variability in The Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Psychosomatic Medicine*, 71(5), 508-518. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181a292a6>
- Lidberg, L., & Wallin, B. G. (1981). Sympathetic Skin Nerve Discharges in Relation to Amplitude of Skin Resistance Responses. *Psychophysiology*, 18(3), 268-270. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1981.tb03033.x>
- Lieb, R., Meinschmidt, G., & Araya, R. (2007). Epidemiology of the Association Between Somatoform Disorders and Anxiety and Depressive Disorders: An Update. *Psychosomatic Medicine*, 69(9), 860-863. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e31815b0103>
- Lieb, R., Zimmermann, P., Friis, R. H., Höfler, M., Tholen, S., & Wittchen, H.-U. (2002). The natural course of DSM-IV somatoform disorders and syndromes among adolescents and young adults: A prospective-longitudinal community study. *European Psychiatry*, 17(6), 321-331. Cambridge Core. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(02\)00686-7](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(02)00686-7)
- Lloyd, S.P. (1982). Least squares quantization in PCM. *IEEE Trans. Inf. Theory*, 28, 129-136.
- Lim, C. X., O'Brien, W. H., Watford, T. S., & Suvanbenjakule, P. (2022). Psychological Inflexibility and HF-HRV reactivity to laboratory stressors. *Journal of Contextual Behavioral Science*, 26, 134-138. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2022.09.004>
- Lin, I. M., Tai, L. Y., & Fan, S. Y. (2014). Breathing at a rate of 5.5 breaths per minute with equal inhalation-to-exhalation ratio increases heart rate variability. *International Journal of Psychophysiology*, 91(3), Article 3. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.12.006>
- Lin, I.-M., Chen, T.-C., Tsai, H.-Y., & Fan, S.-Y. (2023). Four Sessions of Combining Wearable Devices and Heart Rate Variability (HRV) Biofeedback are Needed to Increase HRV Indices and Decrease Breathing Rates. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 48(1), 83-95. <https://doi.org/10.1007/s10484-022-09567-x>
- Lin, I.-M., Fan, S.-Y., Yen, C.-F., Yeh, Y.-C., Tang, T.-C., Huang, M.-F., Liu, T.-L., Wang, P.-W., Lin, H.-C., Tsai, H.-Y., & Tsai, Y.-C. (2019). Heart Rate Variability Biofeedback Increased Autonomic Activation and Improved Symptoms of Depression and Insomnia among Patients with Major Depression Disorder. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 17(2), Article 2. <https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.2.222>
- Lin, I.-M., Lin, P.-Y., & Fan, S.-Y. (2022). The Effects of Heart Rate Variability (HRV) Biofeedback on HRV Reactivity and Recovery During and After Anger Recall Task for Patients with Coronary Artery Disease. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 47(2), 131-142. <https://doi.org/10.1007/s10484-022-09539-1>
- Lin, I.-M., Wang, S.-Y., Fan, S.-Y., Peper, E., Chen, S.-P., & Huang, C.-Y. (2020). A Single Session of Heart Rate Variability Biofeedback Produced Greater Increases in Heart Rate Variability Than Autogenic Training. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. <https://doi.org/10.1007/s10484-020-09483-y>
- Linden, W., Earle, T. L., Gerin, W., & Christenfeld, N. (1997). Physiological stress reactivity and recovery: Conceptual siblings separated at birth? *Journal of Psychosomatic Research*, 42(2), 117-135. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(96\)00240-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(96)00240-1)
- Lipponen, J. A., & Tarvainen, M. P. (2019). A robust algorithm for heart rate variability time series artefact correction using novel beat classification. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 43(3), 173-181. <https://doi.org/10.1080/03091902.2019.1640306>
- Littlejohn, G., & Guymier, E. (2020). Key Milestones Contributing to the Understanding of the Mechanisms Underlying Fibromyalgia. *Biomedicines*, 8(7), 223. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8070223>
- Liu, J., Huang, H., Xu, X., & Chen, J. D. Z. (2012). Effects and possible mechanisms of acupuncture at ST36 on upper and lower abdominal symptoms induced by rectal distension in healthy volunteers. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 303(2), R209-R217. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00301.2010>

- Liu, Q., Wang, E. M., Yan, X. J., & Chen, S. L. (2013). Autonomic functioning in irritable bowel syndrome measured by heart rate variability : A meta-analysis: Impaired autonomic functioning in IBS. *Journal of Digestive Diseases*, 14(12), Article 12. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12092>
- Lloyd, A., Hickie, I., & Wakefield, D. (1998). Chronic fatigue syndrome : An immunological perspective. *CHRONIC FATIGUE SYNDROME*, 5.
- Loewy, A. D. (1981). Descending pathways to sympathetic and parasympathetic preganglionic neurons. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 3(2-4), 265-275. [https://doi.org/10.1016/0165-1838\(81\)90068-0](https://doi.org/10.1016/0165-1838(81)90068-0)
- Longstreth, G. F., Thompson, W. G., Chey, W. D., Houghton, L. A., Mearin, F., & Spiller, R. C. (2006). Functional Bowel Disorders. *Gastroenterology*, 130(5), Article 5. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2005.11.061>
- Lopes, L. T., Patrone, L. G. A., Li, K.-Y., Imber, A. N., Graham, C. D., Gargaglioni, L. H., & Putnam, R. W. (2016). Anatomical and functional connections between the locus coeruleus and the nucleus tractus solitarius in neonatal rats. *Neuroscience*, 324, 446-468. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.03.036>
- Lopez, M. R., & LaFrance, W. C. (2022). Treatment of Psychogenic Nonepileptic Seizures. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 22(8), 467-474. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01209-3>
- Lovell, R. M., & Ford, A. C. (2012). Global Prevalence of and Risk Factors for Irritable Bowel Syndrome : A Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10(7), 712-721.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.02.029>
- Löwe, B., Andresen, V., Van den Bergh, O., Huber, T. B., von dem Knesebeck, O., Lohse, A. W., Nestoriuc, Y., Schneider, G., Schneider, S. W., Schramm, C., Ständer, S., Vettorazzi, E., Zapf, A., Shedden-Mora, M., & Toussaint, A. (2022). Persistent SOMatic symptoms ACROSS diseases — from risk factors to modification : Scientific framework and overarching protocol of the interdisciplinary SOMACROSS research unit (RU 5211). *BMJ Open*, 12(1), e057596. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-057596>
- Lucini, D., Di Fede, G., Parati, G., & Pagani, M. (2005). Impact of Chronic Psychosocial Stress on Autonomic Cardiovascular Regulation in Otherwise Healthy Subjects. *Hypertension*, 46(5), Article 5. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000185147.32385.4b>
- Ludot, M., Merlo, M., Ibrahim, N., Piot, M.-A., Lefèvre, H., Carles, M.-E., Harf, A., & Moro, M. R. (2021). « Troubles à symptomatologie somatique » chez les adolescents. Une revue systématique. *L'Encéphale*, 47(6), 596-604. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2021.04.007>
- Ludwig, C., 1847. Beitrage zur Kenntnis des Ein € flusses der Respirationsbewegungen auf den Blutlauf im Aortensysteme. *Arch. Anat. Physiol.*, 242e302. <https://ia600208.us.archive.org/17/items/archivfuranatomi47berl/archivfuranatomi47berl.pdf> (3.12. 2013).
- Ludwig, L., Pasman, J. A., Nicholson, T., Aybek, S., David, A. S., Tuck, S., Kanaan, R. A., Roelofs, K., Carson, A., & Stone, J. (2018a). Stressful life events and maltreatment in conversion (functional neurological) disorder : Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *The Lancet Psychiatry*, 5(4), Article 4. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30051-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30051-8)
- Ludwig, L., Pasman, J. A., Nicholson, T., Aybek, S., David, A. S., Tuck, S., Kanaan, R. A., Roelofs, K., Carson, A., & Stone, J. (2018b). Stressful life events and maltreatment in conversion (functional neurological) disorder : Systematic review and meta-analysis of case-control studies. *The Lancet Psychiatry*, 5(4), 307-320. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30051-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30051-8)
- MacCoon, D. G., Imel, Z. E., Rosenkranz, M. A., Sheftel, J. G., Weng, H. Y., Sullivan, J. C., Bonus, K. A., Stoney, C. M., Salomons, T. V., Davidson, R. J., & Lutz, A. (2012). The validation of an active control intervention for Mindfulness Based Stress Reduction (MBSR). *Behaviour Research and Therapy*, 50(1), 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2011.10.011>
- MacKinnon, S., Gevirtz, R., McCraty, R., & Brown, M. (2013). Utilizing Heartbeat Evoked Potentials to Identify Cardiac Regulation of Vagal Afferents During Emotion and Resonant Breathing. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 38(4), Article 4. <https://doi.org/10.1007/s10484-013-9226-5>
- Macqueen, J. (1967). SOME METHODS FOR CLASSIFICATION AND ANALYSIS OF MULTIVARIATE OBSERVATIONS. *MULTIVARIATE OBSERVATIONS*.
- Madwed, J. B., Albrecht, P., Mark, R. G., & Cohen, R. J. (1989). Low-frequency oscillations in arterial pressure and heart rate : A simple computer model. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 256(6), H1573-H1579. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1989.256.6.H1573>



- Magnon, V., Vallet, G. T., Benson, A., Mermillod, M., Chausse, P., Lacroix, A., Bouillon-Minois, J.-B., & Dutheil, F. (2022). Does heart rate variability predict better executive functioning? A systematic review and meta-analysis. *Cortex*, *155*, 218-236. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2022.07.008>
- Marcovitch, S., Leigh, J., Calkins, S. D., Leerks, E. M., O'Brien, M., & Blankson, A. N. (2010). Moderate vagal withdrawal in 3.5-year-old children is associated with optimal performance on executive function tasks. *Developmental Psychobiology*, *52*(6), 603-608. <https://doi.org/10.1002/dev.20462>
- Markiewicz, R., Markiewicz-Gospodarek, A., & Dobrowolska, B. (2022). Galvanic Skin Response Features in Psychiatry and Mental Disorders : A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(20), 13428. <https://doi.org/10.3390/ijerph192013428>
- Marmarstein, J. T., McCallum, G. A., & Durand, D. M. (2021). Direct measurement of vagal tone in rats does not show correlation to HRV. *Scientific Reports*, *11*(1), 1210. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79808-8>
- Martin, A., & Rief, W. (2011). Relevance of Cognitive and Behavioral Factors in Medically Unexplained Syndromes and Somatoform Disorders. *Psychiatric Clinics of North America*, *34*(3), 565-578. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.05.007>
- Martin, J. (2012). *La prescription de placebo, question éthique délicate*.
- Martin, M., & Alexeeva, I. (2010). Mood volatility with rumination but neither attentional nor interpretation biases in chronic fatigue syndrome. *British Journal of Health Psychology*, *15*(4), 779-796. <https://doi.org/10.1348/135910709X480346>
- Martínez-Martínez, L.-A., Mora, T., Vargas, A., Fuentes-Iniestra, M., & Martínez-Lavín, M. (2014). Sympathetic Nervous System Dysfunction in Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, Irritable Bowel Syndrome, and Interstitial Cystitis : A Review of Case-Control Studies. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, *20*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000089>
- Mather, M., & Thayer, J. F. (2018). How heart rate variability affects emotion regulation brain networks. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *19*, 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.12.017>
- Mathewson, K. J., Jetha, M. K., Drmic, I. E., Bryson, S. E., Goldberg, J. O., Hall, G. B., Santesso, D. L., Segalowitz, S. J., & Schmidt, L. A. (2010). Autonomic predictors of Stroop performance in young and middle-aged adults. *International Journal of Psychophysiology*, *76*(3), 123-129. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.02.007>
- Mathieu, N. (2009). Comorbidités somatiques dans le Syndrome de l'Intestin Irritable : Fibromyalgie, syndrome de fatigue chronique et cystite interstitielle/syndrome de la vessie douloureuse. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, *33*, S17-S25. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(09\)71521-0](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(09)71521-0)
- Matuz, A., van der Linden, D., Kisander, Z., Hernádi, I., Kázmér, K., & Csathó, Á. (2021). Enhanced cardiac vagal tone in mental fatigue : Analysis of heart rate variability in Time-on-Task, recovery, and reactivity. *PLOS ONE*, *16*(3), e0238670. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238670>
- Mayer, E. A., Knight, R., Mazmanian, S. K., Cryan, J. F., & Tillisch, K. (2014). Gut Microbes and the Brain : Paradigm Shift in Neuroscience. *Journal of Neuroscience*, *34*(46), Article 46. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014>
- Mayer, E. A., Ryu, H. J., & Bhatt, R. R. (2023). The neurobiology of irritable bowel syndrome. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-01972-w>
- Mazur, M., Furgala, A., Jabłoński, K., Mach, T., & Thor, P. (2012). Autonomic nervous system activity in constipation-predominant irritable bowel syndrome patients. *Medical Science Monitor*, *18*(8), CR493-CR499. <https://doi.org/10.12659/MSM.883269>
- Mazurak, N., Serebyuk, N., Sauer, H., Teufel, M., & Enck, P. (2012). Heart rate variability in the irritable bowel syndrome : A review of the literature: Heart rate variability in IBS. *Neurogastroenterology & Motility*, *24*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01866.x>
- McCleary, R. A. (1950). The nature of the galvanic skin response. *Psychological Bulletin*, *47*(2), 97-117. <https://doi.org/10.1037/h0059810>
- McCorry, L. K. (2007). Physiology of the Autonomic Nervous System. *American Journal of Pharmaceutical Education*, *11*.
- McCracken, L. M., & Eccleston, C. (2006). A comparison of the relative utility of coping and acceptance-based measures in a sample of chronic pain sufferers. *European Journal of Pain*, *10*(1), 23-23. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.01.004>

- McCraty, R., & Shaffer, F. (2015). Heart Rate Variability : New Perspectives on Physiological Mechanisms, Assessment of Self-regulatory Capacity, and Health Risk. *Global Advances in Health and Medicine*, 4(1), Article 1. <https://doi.org/10.7453/gahmj.2014.073>
- McCraty, R., & Zayas, M. A. (2014). Cardiac coherence, self-regulation, autonomic stability, and psychosocial well-being. *Frontiers in Psychology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01090>
- McDonald, R. P. (1985). *Factor analysis and related methods*. Lawrence Erlbaum.
- McDonald, R. P. (1999). *Test theory : A unified treatment*. Lawrence Erlbaum.
- McEwen, B. S. (1998a). Protective and Damaging Effects of Stress Mediators. *The New England Journal of Medicine*, 9.
- McEwen, B. S. (1998b). Stress, Adaptation, and Disease : Allostasis and Allostatic Load. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 840(1), Article 1. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb09546.x>
- McEwen, B. S. (2000). Allostasis and Allostatic Load Implications for Neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology*, 22(2), 108-124. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00129-3](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00129-3)
- McEwen, B. S., & Gianaros, P. J. (2010). Central role of the brain in stress and adaptation : Links to socioeconomic status, health, and disease: Central links between stress and SES. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1186(1), Article 1. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.05331.x>
- McEwen, B. S., & Wingfield, J. C. (2003). The concept of allostasis in biology and biomedicine. *Hormones and Behavior*, 43(1), Article 1. [https://doi.org/10.1016/S0018-506X\(02\)00024-7](https://doi.org/10.1016/S0018-506X(02)00024-7)
- McFarlane AO, A. C., & Graham, D. K. (2021). The ambivalence about accepting the prevalence somatic symptoms in PTSD : Is PTSD a somatic disorder? *Journal of Psychiatric Research*, 143, 388-394. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.09.030>
- McHugh, L., & Egan, J. (2023). Psychological and somatic manifestations of dissociation : The role of childhood trauma, attachment, and alexithymia. *European Journal of Trauma & Dissociation*, 7(1), 100316. <https://doi.org/10.1016/j.ejtd.2023.100316>
- McKenzie, P. S., Oto, M., Graham, C. D., & Duncan, R. (2011). Do patients whose psychogenic non-epileptic seizures resolve, « replace » them with other medically unexplained symptoms? Medically unexplained symptoms arising after a diagnosis of psychogenic non-epileptic seizures. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(9), 967-969. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.231886>
- McLaughlin, K. A., Alves, S., & Sheridan, M. A. (2014). Vagal regulation and internalizing psychopathology among adolescents exposed to childhood adversity : Vagal Regulation and Stress Vulnerability. *Developmental Psychobiology*, 56(5), 1036-1051. <https://doi.org/10.1002/dev.21187>
- Mearin, F., Baró, E., Roset, M., Badía, X., Zárate, N., & Pérez, I. (2004). Clinical Patterns Over Time in Irritable Bowel Syndrome : Symptom Instability and Severity Variability. *American Journal of Gastroenterology*, 99(1), 113-121. <https://doi.org/10.1046/j.1572-0241.2003.04023.x>
- Mehling, W. E., Acree, M., Stewart, A., Silas, J., & Jones, A. (2018). The Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness, Version 2 (MAIA-2). *PLOS ONE*, 13(12), Article 12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208034>
- Mejía-Mejía, E., Torres, R., & Restrepo, D. (2018). *Physiological coherence in healthy volunteers during laboratory-induced stress and controlled breathing*. 14.
- Mennella, R., Patron, E., & Palomba, D. (2017). Frontal alpha asymmetry neurofeedback for the reduction of negative affect and anxiety. *Behaviour Research and Therapy*, 92, 32-40. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.02.002>
- Mertz, H., Naliboff, B., Munakata, J., Niazi, N., & Mayer, E. A. (1995). Altered rectal perception is a biological marker of patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 109(1), 40-52. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(95\)90267-8](https://doi.org/10.1016/0016-5085(95)90267-8)
- Michaels, D. C., Matyas, E. P., & Jalife, J. (1987). Mechanisms of sinoatrial pacemaker synchronization : A new hypothesis. *Circulation Research*, 61(5), 704-714. <https://doi.org/10.1161/01.RES.61.5.704>
- Midenfjord, I., Borg, A., Törnblom, H., & Simrén, M. (2021). Cumulative Effect of Psychological Alterations on Gastrointestinal Symptom Severity in Irritable Bowel Syndrome. *Official journal of the American College of Gastroenterology* / *ACG*, 116(4). [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2021/04000/Cumulative\\_Effect\\_of\\_Psychological\\_Alterations\\_on.30.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2021/04000/Cumulative_Effect_of_Psychological_Alterations_on.30.aspx)



- Minassian, A., Maihofer, A. X., Baker, D. G., Nievergelt, C. M., Geyer, M. A., & Risbrough, V. B. (2015). *Association of Predeployment Heart Rate Variability With Risk of Postdeployment Posttraumatic Stress Disorder in Active-Duty Marines*. 8.
- Minerbi, A., Gonzalez, E., Breerton, N. J. B., Anjarkouchian, A., Dewar, K., Fitzcharles, M.-A., Chevalier, S., & Shir, Y. (2019). Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia. *Pain*, *160*(11), 2589-2602. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001640>
- Minjoo, S., Ottaviani, E., Phalempin, V., Barathon, G., Pellissier, S., & Hot, P. (2023). Reducing decision-making deficits in patients with brain injury: Effect of slow-paced breathing. *Applied Neuropsychology: Adult*, 1-10. <https://doi.org/10.1080/23279095.2023.2166838>
- Mion, F., Pellissier, S., Garros, A., Damon, H., Roman, S., & Bonaz, B. (2020). Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation for the treatment of irritable bowel syndrome : A pilot, open-label study. *Bioelectronics in Medicine*, *3*(1), 5-12. <https://doi.org/10.2217/bem-2020-0004>
- Mökleby, K., Blomhoff, S., Malt, U. Fr., Dahlström, A., Tauböll, E., & Gjerstad, L. (2002). Psychiatric Comorbidity and Hostility in Patients with Psychogenic Nonepileptic Seizures Compared with Somatoform Disorders and Healthy Controls. *Epilepsia*, *43*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.20901.x>
- Moloney, R. D., Johnson, A. C., O'Mahony, S. M., Dinan, T. G., Greenwood-Van Meerveld, B., & Cryan, J. F. (2016). Stress and the Microbiota-Gut-Brain Axis in Visceral Pain : Relevance to Irritable Bowel Syndrome. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, *22*(2), 102-117. <https://doi.org/10.1111/cns.12490>
- Moloney, R. D., O'Leary, O. F., Felice, D., Bettler, B., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2012). Early-life stress induces visceral hypersensitivity in mice. *Neuroscience Letters*, *512*(2), 99-102. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.01.066>
- Monahan, K. D. (2007). Effect of aging on baroreflex function in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *293*(1), R3-R12. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00031.2007>
- Moore, R. M., & Cannon, W. B. (1930). THE HEART RATE OF UNANESTHETIZED NORMAL, VAGOTOMIZED, AND SYMPATHECTOMIZED CATS AS AFFECTED BY ATROPINE AND ERGOTOXINE. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, *94*(1), 201-208. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1930.94.1.201>
- Moridani, M. K., & Farhadi, H. (2017). Heart rate variability as a biomarker for epilepsy seizure prediction. *Bratislava Medical Journal*, *118*(01), 3-8. [https://doi.org/10.4149/BLL\\_2017\\_001](https://doi.org/10.4149/BLL_2017_001)
- Morrison, S. F. (1999). RVLM and raphe differentially regulate sympathetic outflows to splanchnic and brown adipose tissue. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *276*(4), R962-R973. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.276.4.R962>
- Mueller, V., Richer, R., Henrich, L., Berger, L., Gelardi, A., Jaeger, K. M., Eskofier, B. M., & Rohleder, N. (2022). The Stroop Competition : A Social-Evaluative Stroop Test for Acute Stress Induction. *2022 IEEE-EMBS International Conference on Biomedical and Health Informatics (BHI)*, 1-4. <https://doi.org/10.1109/BHI56158.2022.9926835>
- Mulak, A., & Bonaz, B. (2004). Irritable bowel syndrome : A model of the brain-gut interactions. *Med Sci Monit*, *9*.
- Mulak, A., Taché, Y., & Larauche, M. (2014). Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, *20*(10), 2433. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i10.2433>
- Mulcahy, J. S., Larsson, D. E. O., Garfinkel, S. N., & Critchley, H. D. (2019). Heart rate variability as a biomarker in health and affective disorders: A perspective on neuroimaging studies. *NeuroImage*, *202*, 116072. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116072>
- Muller, L., & Spitz, E. (2003). *Évaluation multidimensionnelle du coping : Validation du Brief COPE sur une population française*. 12.
- Müller, S., Teckentrup, V., Rebollo, I., Hallschmid, M., & Kroemer, N. B. (2021). *Vagus nerve stimulation increases stomach-brain coupling via a vagal afferent pathway* [Preprint]. Neuroscience. <https://doi.org/10.1101/2021.10.07.463517>
- Munafò, M., Patron, E., & Palomba, D. (2016). Improving Managers' Psychophysical Well-Being : Effectiveness of Respiratory Sinus Arrhythmia Biofeedback. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *41*(2), 129-139. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9320-y>
- Murison, R. (2016). The Neurobiology of Stress. In *Neuroscience of Pain, Stress, and Emotion* (p. 29-49). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800538-5.00002-9>

- Murray, A. M., Toussaint, A., Althaus, A., & Löwe, B. (2013). Barriers to the diagnosis of somatoform disorders in primary care: Protocol for a systematic review of the current status. *Systematic Reviews*, 2(1), 99. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-2-99>
- Murray-Close, D., Crick, N. R., Tseng, W.-L., Lafko, N., Burrows, C., Pitula, C., & Ralston, P. (2014). Physiological stress reactivity and physical and relational aggression : The moderating roles of victimization, type of stressor, and child gender. *Development and Psychopathology*, 26(3), 589-603. <https://doi.org/10.1017/S095457941400025X>
- Muscatello, M. R. A. (2014). Role of negative affects in pathophysiology and clinical expression of irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, 20(24), Article 24. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7570>
- Myers, L., Troblicher, R., Bortnik, K., Zeng, R., Saal, E., & Lancman, M. (2019). Psychological trauma, somatization, dissociation, and psychiatric comorbidities in patients with psychogenic nonepileptic seizures compared with those in patients with intractable partial epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 92, 108-113. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.12.027>
- Nandrino, J.-L., Berna, G., Hot, P., Dodin, V., Latrée, J., Decharles, S., & Sequeira, H. (2012). Cognitive and physiological dissociations in response to emotional pictures in patients with anorexia. *Journal of Psychosomatic Research*, 72(1), Article 1. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2011.11.003>
- Natarajan, A., Pantelopoulos, A., Emir-Farinas, H., & Natarajan, P. (2020). Heart rate variability with photoplethysmography in 8 million individuals: A cross-sectional study. *The Lancet Digital Health*, 2(12), e650-e657. [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30246-6](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30246-6)
- Nater, U., Fischer, S., & Ehlert, U. (2011). Stress as a Pathophysiological Factor in Functional Somatic Syndromes. *Current Psychiatry Reviews*, 7(2), 152-169. <https://doi.org/10.2174/157340011796391184>
- Ng, Q. X., Soh, A. Y. S., Loke, W., Venkatanarayanan, N., Lim, D. Y., & Yeo, W.-S. (2019). Systematic review with meta-analysis : The association between post-traumatic stress disorder and irritable bowel syndrome: Association between PTSD and IBS. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 34(1), Article 1. <https://doi.org/10.1111/jgh.14446>
- Nijs, J., Meeus, M., Van Oosterwijck, J., Ickmans, K., Moorkens, G., Hans, G., & De Clerck, L. S. (2012). In the mind or in the brain? Scientific evidence for central sensitisation in chronic fatigue syndrome: CENTRAL SENSITISATION IN CFS. *European Journal of Clinical Investigation*, 42(2), 203-212. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2011.02575.x>
- Nijs, J., Roussel, N., Van Oosterwijck, J., De Koning, M., Ickmans, K., Struyf, F., Meeus, M., & Lundberg, M. (2013). Fear of movement and avoidance behaviour toward physical activity in chronic-fatigue syndrome and fibromyalgia : State of the art and implications for clinical practice. *Clinical Rheumatology*, 32(8), 1121-1129. <https://doi.org/10.1007/s10067-013-2277-4>
- Ninot, G., Boulze-Launay, I., Bourrel, G., Gerazime, A., Guerdoux-Ninot, E., Lognos, B., Libourel, T., Mercier, G., Engberink, A. O., Rapior, S., Senesse, P., Trouillet, R., & Carbonnel, F. (2018). De la définition des Interventions Non Médicamenteuses (INM) à leur ontologie: *Hegel, N° 1*(1), 21-27. <https://doi.org/10.3917/heg.081.0021>
- Ninot, G., & Carbonnel, F. (2016). Pour un modèle consensuel de validation clinique et de surveillance des interventions non médicamenteuses (INM): *Hegel, N° 3*(3), 273-279. <https://doi.org/10.3917/heg.063.0273>
- Nitzan, M., Babchenko, A., Khanokh, B., & Landau, D. (1998). The variability of the photoplethysmographic signal—A potential method for the evaluation of the autonomic nervous system. *Physiological Measurement*, 19(1), Article 1. <https://doi.org/10.1088/0967-3334/19/1/008>
- Nolan, R. P., Kamath, M. V., Floras, J. S., Stanley, J., Pang, C., Picton, P., & Young, Q. R. (2005). Heart rate variability biofeedback as a behavioral neurocardiac intervention to enhance vagal heart rate control. *American Heart Journal*, 149(6), Article 6. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.03.015>
- Nolf, P. (1929). Le Système Nerveux Entérique. Essai D'analyse Par La Méthode A La Nicotine De Langley : Part I. *Archives Internationales de Physiologie*, 30(4), 317-415. <https://doi.org/10.3109/13813452909145979>
- Nolte, J., Sundsten, J., 2009. Cranial nerves and their nuclei. In: *The human brain: An introduction to its functional anatomy*, 6th ed. Mosby Elsevier, Philadelphia, pp. 295–322.
- Novak, P. (2019). Autonomic Disorders. *The American Journal of Medicine*, 132(4), 420-436. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.09.027>

- Novakova, B., Howlett, S., Baker, R., & Reuber, M. (2015). Emotion processing and psychogenic non-epileptic seizures : A cross-sectional comparison of patients and healthy controls. *Seizure*, 29, 4-10. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.03.007>
- Noyes, R., Stuart, S. P., Langbehn, D. R., Happel, R. L., Longley, S. L., Muller, B. A., & Yagla, S. J. (2003). Test of an Interpersonal Model of Hypochondriasis: *Psychosomatic Medicine*, 65(2), Article 2. <https://doi.org/10.1097/01.PSY.0000058377.50240.64>
- Nunan, D., Sandercock, G. R. H., & Brodie, D. A. (2010). A Quantitative Systematic Review of Normal Values for Short-Term Heart Rate Variability in Healthy Adults : REVIEW OF SHORT-TERM HRV VALUES. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, 33(11), Article 11. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x>
- Öhman, L., & Simrén, M. (2013). Intestinal Microbiota and its Role in Irritable Bowel Syndrome (IBS). *Current Gastroenterology Reports*, 15(5), 323. <https://doi.org/10.1007/s11894-013-0323-7>
- Okur Güney, Z. E., Sattel, H., Witthöft, M., & Henningsen, P. (2019). Emotion regulation in patients with somatic symptom and related disorders : A systematic review. *PLOS ONE*, 14(6), Article 6. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217277>
- O'Mahony, S. M., Hyland, N. P., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2011). Maternal separation as a model of brain-gut axis dysfunction. *Psychopharmacology*, 214(1), 71-88. <https://doi.org/10.1007/s00213-010-2010-9>
- O'Mahony, S. M., Marchesi, J. R., Scully, P., Codling, C., Ceolho, A.-M., Quigley, E. M. M., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2009). Early Life Stress Alters Behavior, Immunity, and Microbiota in Rats : Implications for Irritable Bowel Syndrome and Psychiatric Illnesses. *Biological Psychiatry*, 65(3), Article 3. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.026>
- Opthof, T. (2000). The normal range and determinants of the intrinsic heart rate in manq. *Cardiovascular Research*, 8.
- Orr, W. C., Elsenbruch, S., & Harnish, M. J. (2000). *Autonomic Regulation of Cardiac Function During Sleep in Patients With Irritable Bowel Syndrome* (N° 10). 95(10), Article 10.
- Ozcaglayan, O., Kurtoglu Ozcaglayan, T. I., Department of Radiology Tekirdag Namik Kemal University, School of Medicine, Tekirdag, Turkey, Dogru, M., Department of Radiology Tekirdag Namik Kemal University, School of Medicine, Tekirdag, Turkey, Mete, R., & Department of Gastroenterology, Tekirdag Namik Kemal University, School of Medicine, Tekirdag, Turkey. (2020). Vagus nerve assessment via ultrasonography in irritable bowel syndrome. Are there any changes of dimension in the vagus nerve? *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 31(7), Article 7. <https://doi.org/10.5152/tjg.2020.19353>
- Pagaduan, J. (2021). *Neuromuscular, Cardiovascular, and Cortical Responses to Heart Rate Variability Biofeedback*.
- Pagaduan, J. C., Chen, Y.-S., Fell, J. W., & Xuan Wu, S. S. (2022). A preliminary systematic review and meta-analysis on the effects of heart rate variability biofeedback on heart rate variability and respiration of athletes. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 19(4), 817-826. <https://doi.org/10.1515/jcim-2020-0528>
- Pagani, M., Lombardi, F., Guzzetti, S., Rimoldi, O., Furlan, R., Pizzinelli, P., Sandrone, G., Malfatto, G., Dell'Orto, S., & Piccaluga, E. (1986). Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circulation Research*, 59(2), Article 2. <https://doi.org/10.1161/01.RES.59.2.178>
- Palermo, T. M., & Chambers, C. T. (2005). Parent and family factors in pediatric chronic pain and disability : An integrative approach. *Pain*, 119(1-3), 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.10.027>
- Paquette, D., Laporte, L., Bigras, M., & Zoccolillo, M. (2004). Validation de la version française du CTQ et prévalence de l'histoire de maltraitance 1. *Santé mentale au Québec*, 29(1), Article 1. <https://doi.org/10.7202/008831ar>
- Paras, M. L., Murad, M. H., Chen, L. P., Goranson, E. N., Sattler, A. L., Colbenson, K. M., Elamin, M. B., Seime, R. J., Prokop, L. J., & Zirakzadeh, A. (2009). Sexual Abuse and Lifetime Diagnosis of Somatic Disorders : A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 302(5), 550. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1091>
- Paredes-Echeverri, S., Maggio, J., Bègue, I., Pick, S., Nicholson, T. R., & Perez, D. L. (2022). Autonomic, Endocrine, and Inflammation Profiles in Functional Neurological Disorder : A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 34(1), 30-43. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.21010025>
- Park, G., Vasey, M. W., Van Bavel, J. J., & Thayer, J. F. (2014). When tonic cardiac vagal tone predicts changes in phasic vagal tone : The role of fear and perceptual load: Tonic and phasic cardiac activity under load. *Psychophysiology*, 51(5), 419-426. <https://doi.org/10.1111/psyp.12186>

- Park, H.-D., Bernasconi, F., Salomon, R., Tallon-Baudry, C., Spinelli, L., Seeck, M., Schaller, K., & Blanke, O. (2018). Neural Sources and Underlying Mechanisms of Neural Responses to Heartbeats, and their Role in Bodily Self-consciousness : An Intracranial EEG Study. *Cerebral Cortex*, 28(7), 2351-2364. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx136>
- Park, H.-D., & Tallon-Baudry, C. (2014). The neural subjective frame : From bodily signals to perceptual consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1641), Article 1641. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0208>
- Park, S. H., Videlock, E. J., Shih, W., Presson, A. P., Mayer, E. A., & Chang, L. (2016). Adverse childhood experiences are associated with irritable bowel syndrome and gastrointestinal symptom severity. *Neurogastroenterology & Motility*, 28(8), Article 8. <https://doi.org/10.1111/nmo.12826>
- Parker, C. H., Naliboff, B. D., Shih, W., Presson, A. P., Videlock, E. J., Mayer, E. A., & Chang, L. (2019). Negative Events During Adulthood Are Associated With Symptom Severity and Altered Stress Response in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 17(11), Article 11. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.029>
- Patron, E., Calcagni, A., Thayer, J. F., & Scrimin, S. (2021). The longitudinal negative impact of early stressful events on emotional and physical well-being : The buffering role of cardiac vagal development. *Developmental Psychobiology*, 63(5), 1146-1155. <https://doi.org/10.1002/dev.22066>
- Paul, M., & Garg, K. (2012). The Effect of Heart Rate Variability Biofeedback on Performance Psychology of Basketball Players. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 37(2), Article 2. <https://doi.org/10.1007/s10484-012-9185-2>
- Pavlenko, V. B., Chernyi, S. V., & Goubkina, D. G. (2009). EEG Correlates of Anxiety and Emotional Stability in Adult Healthy Subjects. *Neurophysiology*, 41(5), 337-345. <https://doi.org/10.1007/s11062-010-9111-2>
- Pawlik, L., & Tarasiuk, A. (2020). Irritable bowel syndrome and the brain-gut connection. In *A Comprehensive Overview of Irritable Bowel Syndrome* (p. 27-42). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821324-7.00003-4>
- Peifer, C., Schulz, A., Schächinger, H., Baumann, N., & Antoni, C. H. (2014). The relation of flow-experience and physiological arousal under stress—Can u shape it? *Journal of Experimental Social Psychology*, 53, 62-69. <https://doi.org/10.1016/j.jesp.2014.01.009>
- Peköz, M. T., Aslan-Kara, K., Demir, T., Aktan, G., Balal, M., Cakmak, S., & Bozdemir, H. (2022). Frequency and economic burden of psychogenic non-epileptic seizures in patients applying for disability benefits due to epilepsy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 80(11), 1112-1118. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1759759>
- Pellissier, S., & Bonaz, B. (2017). The Place of Stress and Emotions in the Irritable Bowel Syndrome. In *Vitamins and Hormones* (Vol. 103, p. 327-354). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2016.09.005>
- Pellissier, S., Dantzer, C., Canini, F., Mathieu, N., & Bonaz, B. (2010a). Psychological adjustment and autonomic disturbances in inflammatory bowel diseases and irritable bowel syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, 35(5), Article 5. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.10.004>
- Pellissier, S., Dantzer, C., Canini, F., Mathieu, N., & Bonaz, B. (2010b). Toward a Definition of a Global Psycho-Physiological Criterion of Vulnerability to Relapse in Inflammatory Bowel Diseases: *American Journal of Gastroenterology*, 105(6), Article 6. <https://doi.org/10.1038/ajg.2009.763>
- Pellissier, S., Dantzer, C., Mondillon, L., Trocme, C., Gauchez, A.-S., Ducros, V., Mathieu, N., Toussaint, B., Fournier, A., Canini, F., & Bonaz, B. (2014). Relationship between Vagal Tone, Cortisol, TNF-Alpha, Epinephrine and Negative Affects in Crohn's Disease and Irritable Bowel Syndrome. *PLoS ONE*, 9(9), Article 9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105328>
- Peng, C. -K., Havlin, S., Stanley, H. E., & Goldberger, A. L. (1995). Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 5(1), 82-87. <https://doi.org/10.1063/1.166141>
- Penttila, J., Helminen, A., Jartti, T., Kuusela, T., Huikuri, H. V., Tulppo, M. P., Coffeng, R., & Scheinin, H. (2001). Time domain, geometrical and frequency domain analysis of cardiac vagal outflow : Effects of various respiratory patterns. *Clinical Physiology*, 21(3), Article 3. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2281.2001.00337.x>
- Perez, D. L., & LaFrance, W. C. (2016). Nonepileptic seizures : An updated review. *CNS Spectrums*, 21(3), Article 3. <https://doi.org/10.1017/S109285291600002X>

- Perna, G., Riva, A., Defillo, A., Sangiorgio, E., Nobile, M., & Caldirola, D. (2020). Heart rate variability: Can it serve as a marker of mental health resilience? : Special Section on "Translational and Neuroscience Studies in Affective Disorders" Section Editor, Maria Nobile MD, PhD. *Journal of affective disorders*, 263, 754–761. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.10.017>
- Petrowski, K., Wintermann, G.-B., & Siepmann, M. (2012). Cortisol Response to Repeated Psychosocial Stress. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 37(2), 103-107. <https://doi.org/10.1007/s10484-012-9183-4>
- Petzke, F., & Clauw, D. J. (2000). Sympathetic nervous system function in fibromyalgia. *Current Rheumatology Reports*, 2(2), 116-123. <https://doi.org/10.1007/s11926-000-0051-5>
- Pham, T., Lau, Z. J., Chen, S. H. A., & Makowski, D. (2021). Heart Rate Variability in Psychology : A Review of HRV Indices and an Analysis Tutorial. *Sensors*, 21(12), 3998. <https://doi.org/10.3390/s21123998>
- Phillips, K., Wright, B. J., & Kent, S. (2013). Psychosocial predictors of irritable bowel syndrome diagnosis and symptom severity. *Journal of Psychosomatic Research*, 75(5), Article 5. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.08.002>
- Phillips, K., Wright, B. J., & Kent, S. (2014). Irritable bowel syndrome and symptom severity : Evidence of negative attention bias, diminished vigour, and autonomic dysregulation. *Journal of Psychosomatic Research*, 77(1), 13-19. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.04.009>
- Pick, S., Mellers, J. D. C., & Goldstein, L. H. (2018). Autonomic and subjective responsivity to emotional images in people with dissociative seizures. *Journal of Neuropsychology*, 12(2), Article 2. <https://doi.org/10.1111/jnp.12144>
- Pick, S., Rojas-Aguiluz, M., Butler, M., Mulrenan, H., Nicholson, T. R., & Goldstein, L. H. (2020). Dissociation and interoception in functional neurological disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*, 25(4), 294-311. <https://doi.org/10.1080/13546805.2020.1791061>
- Pico-Alfonso, M. A., Garcia-Linares, M. I., Celda-Navarro, N., Herbert, J., & Martinez, M. (2004). Changes in cortisol and dehydroepiandrosterone in women victims of physical and psychological intimate partner violence. *Biological Psychiatry*, 56(4), 233-240. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.06.001>
- Pilowsky, I. (1969). Abnormal illness behaviour. *British Journal of Medical Psychology*, 42(4), 347-351. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1969.tb02089.x>
- Pinna, T., & Edwards, D. J. (2020). A Systematic Review of Associations Between Interoception, Vagal Tone, and Emotional Regulation : Potential Applications for Mental Health, Wellbeing, Psychological Flexibility, and Chronic Conditions. *Frontiers in Psychology*, 11, 1792. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01792>
- Piontek, K., Wiesmann, U., Apfelbacher, C., Völzke, H., & Grabe, H. J. (2021). The association of childhood maltreatment, somatization and health-related quality of life in adult age : Results from a population-based cohort study. *Child Abuse & Neglect*, 120, 105226. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2021.105226>
- Pitron, V., Ranque, B., Vulser, H., Rotgé, J. Y., Limosin, F., & Lemogne, C. (2019). Troubles somatiques fonctionnels : Un modèle cognitif pour mieux les comprendre. *La Revue de Médecine Interne*, 40(7), Article 7. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.04.005>
- Pizzoli, S. F. M., Marzorati, C., Gatti, D., Monzani, D., Mazzocco, K., & Pravettoni, G. (2021). A meta-analysis on heart rate variability biofeedback and depressive symptoms. *Scientific Reports*, 11(1), 6650. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86149-7>
- Plaisant, O., Srivastava, S., Mendelsohn, G. A., Debray, Q., & John, O. P. (2005). Relations entre le Big Five Inventory français et le manuel diagnostique des troubles mentaux dans un échantillon clinique français. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 163(2), Article 2. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2005.02.002>
- Plaza-Flórida, A., Alcántara, J. M. A., Migueles, J. H., Amaro-Gahete, F. J., Acosta, F. M., Mora-Gonzalez, J., Sacha, J., & Ortega, F. B. (2020). Inter- and intra-researcher reproducibility of heart rate variability parameters in three human cohorts. *Scientific Reports*, 10(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68197-7>
- Plaza-Flórida, A., Sacha, J., & Alcántara, J. M. (2021). Short-term heart rate variability in resting conditions : Methodological considerations. *Kardiologia Polska*, 79(7-8), 745-755. <https://doi.org/10.33963/KP.a2021.0054>
- Pletikoscic, S., & Tkalčić, M. (2016). The role of stress in IBS symptom severity. *Psihologijske Teme*, 25, 29-43.
- Pole, N. (2007). The psychophysiology of posttraumatic stress disorder : A meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 133(5), 725-746. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.5.725>



- Poleszak, J., Szabat, P., Szabat, M., Boreński, G., Wójcik, M., & Milanowska, J. (2019). *Biofeedback in psychiatric and psychological clinical practice*. <https://doi.org/10.5281/ZENODO.3228936>
- Pollatos, O., Dietel, A., Herbert, B. M., Wankner, S., Wachsmuth, C., Henningsen, P., & Sack, M. (2011). Blunted autonomic reactivity and increased pain tolerance in somatoform patients. *Pain*, 152(9), 2157-2164. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.05.024>
- Poloni, Caselli, Ielmini, Mattia, De Leo, Di Sarno, Isella, Bellini, & Callegari. (2019). Hospitalized Patients with Medically Unexplained Physical Symptoms : Clinical Context and Economic Costs of Healthcare Management. *Behavioral Sciences*, 9(7), 80. <https://doi.org/10.3390/bs9070080>
- Polster, A., Friberg, P., Gunterberg, V., Öhman, L., Le Nevé, B., Törnblom, H., Cvijovic, M., & Simren, M. (2018). Heart rate variability characteristics of patients with irritable bowel syndrome and associations with symptoms. *Neurogastroenterology & Motility*, 30(7), Article 7. <https://doi.org/10.1111/nmo.13320>
- Pomeranz, B., Macaulay, R. J., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., Kilborn, K. M., Barger, A. C., Shannon, D. C., Cohen, R. J., & et, al. (1985). Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 248(1), Article 1. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1985.248.1.H151>
- Ponnusamy, A., Marques, J. L. B., & Reuber, M. (2011). Heart rate variability measures as biomarkers in patients with psychogenic nonepileptic seizures : Potential and limitations. *Epilepsy & Behavior*, 22(4), Article 4. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.08.020>
- Ponnusamy, A., Marques, J. L. B., & Reuber, M. (2012). Comparison of heart rate variability parameters during complex partial seizures and psychogenic nonepileptic seizures : Heart Rate Variability in Epileptic and Nonepileptic Seizures. *Epilepsia*, 53(8), Article 8. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03518.x>
- Poon, D., Law, G. R., Major, G., & Andreyev, H. J. N. (2022). A systematic review and meta-analysis on the prevalence of non-malignant, organic gastrointestinal disorders misdiagnosed as irritable bowel syndrome. *Scientific Reports*, 12(1), 1949. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05933-1>
- Porcelli, P., Taylor, G. J., Bagby, R. M., & De Carne, M. (1999). Alexithymia and Functional Gastrointestinal Disorders. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 68(5), 263-269. <https://doi.org/10.1159/000012342>
- Porges, S. W. (1995). Cardiac vagal tone : A physiological index of stress. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 19(2), Article 2. [https://doi.org/10.1016/0149-7634\(94\)00066-A](https://doi.org/10.1016/0149-7634(94)00066-A)
- Porges, S.W., Doussard-Roosevelt, J.A., Portales, A.L. and Greenspan, S.I. (1996), Infant regulation of the vagal “brake” predicts child behavior problems: A psychobiological model of social behavior. *Dev. Psychobiol.*, 29: 697-712. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2302\(199612\)29:8<697::AID-DEV5>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2302(199612)29:8<697::AID-DEV5>3.0.CO;2-O)
- Porges, S. W. (2001). The polyvagal theory : Phylogenetic substrates of a social nervous system. *International Journal of Psychophysiology*, 42(2), 123-146.
- Porges, S. W. (2003). The Polyvagal Theory : Phylogenetic contributions to social behavior. *Physiology & Behavior*, 79(3), 503-513. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(03\)00156-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(03)00156-2)
- Porges, S. W. (2007). The polyvagal perspective. *Biological Psychology*, 74(2), 116-143. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.06.009>
- Porges, S. W. (2009). The polyvagal theory : New insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 76(4 suppl 2), Article 4 suppl 2. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76.s2.17>
- Porter, C. K., Tribble, D. R., Aliaga, P. A., Halvorson, H. A., & Riddle, M. S. (2008). Infectious Gastroenteritis and Risk of Developing Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*, 135(3), 781-786. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.05.081>
- Prajapati, V., Routray, A., & Guha, R. (2020). Cardiac autonomic flexibility is associated with higher emotional intelligence. *Cogent Psychology*, 7(1), 1870809. <https://doi.org/10.1080/23311908.2020.1870809>
- Prinsloo, G. E., Rauch, H. G. L., Karpul, D., & Derman, W. E. (2013). The Effect of a Single Session of Short Duration Heart Rate Variability Biofeedback on EEG : A Pilot Study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 38(1), Article 1. <https://doi.org/10.1007/s10484-012-9207-0>
- Pulopulos, M. M., Vanderhasselt, M.-A., & De Raedt, R. (2018). Association between changes in heart rate variability during the anticipation of a stressful situation and the stress-induced cortisol response. 9.

- Punyabati, O., Deepak, K., Sharma, M., & Dwivedi, S. (2000). Autonomic nervous system reactivity in irritable bowel syndrome. *Indian J Gastroenterol*, *19*(3), 122-125. PubMed.
- Pyne, J. M., Constans, J. I., Nanney, J. T., Wiederhold, M. D., Gibson, D. P., Kimbrell, T., Kramer, T. L., Pitcock, J. A., Han, X., Williams, D. K., Chartrand, D., Gevirtz, R. N., Spira, J., Wiederhold, B. K., McCraty, R., & McCune, T. R. (2019). Heart Rate Variability and Cognitive Bias Feedback Interventions to Prevent Post-deployment PTSD: Results from a Randomized Controlled Trial. *Military Medicine*, *184*(1-2), Article 1-2. <https://doi.org/10.1093/milmed/usy171>
- Qian, L., Orr, W. C., & Chen, J. D. Z. (2002). Inhibitory Reflexive Effect of Rectal Distension on Postprandial Gastric Myoelectrical Activity. *Digestive Diseases and Sciences*, *47*(11), 7.
- Qin, H.-Y. (2014). Impact of psychological stress on irritable bowel syndrome. *World Journal of Gastroenterology*, *20*(39), 14126. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i39.14126>
- Quintana, D. S., Alvares, G. A., & Heathers, J. A. J. (2016). Guidelines for Reporting Articles on Psychiatry and Heart rate variability (GRAPH): Recommendations to advance research communication. *Translational Psychiatry*, *6*(5), Article 5. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.73>
- Quintana, D. S., Guastella, A. J., Outhred, T., Hickie, I. B., & Kemp, A. H. (2012). Heart rate variability is associated with emotion recognition: Direct evidence for a relationship between the autonomic nervous system and social cognition. *International Journal of Psychophysiology*, *86*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2012.08.012>
- Radloff, L. S. (1977). The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Applied Psychological Measurement*, *1*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1177/014662167700100306>
- Rady, A., Elfatraty, A., Molokhia, T., & Radwan, A. (2021). Psychiatric comorbidities in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior*, *118*, 107918. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107918>
- Randall WC. Changing perspectives concerning neural control of the heart. In: Armour JA, Ardell JL, eds. Neurocardiology. New York: Oxford University Press, 1994:3-17.
- Rajendra Acharya, U., Paul Joseph, K., Kannathal, N., Lim, C. M., & Suri, J. S. (2006). Heart rate variability: A review. *Medical & Biological Engineering & Computing*, *44*(12), Article 12. <https://doi.org/10.1007/s11517-006-0119-0>
- Rask, M. T., Carlsen, A. H., Budtz-Lilly, A., & Rosendal, M. (2016). Multiple somatic symptoms in primary care patients: A cross-sectional study of consultation content, clinical management strategy and burden of encounter. *BMC Family Practice*, *17*(1), 100. <https://doi.org/10.1186/s12875-016-0478-z>
- Rask, M. T., Rosendal, M., Fenger-Grøn, M., Bro, F., Ørnboel, E., & Fink, P. (2015). Sick leave and work disability in primary care patients with recent-onset multiple medically unexplained symptoms and persistent somatoform disorders: A 10-year follow-up of the FIP study. *General Hospital Psychiatry*, *37*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2014.10.007>
- Rasmussen, N. H., Agerter, D. C., Bernard, M. E., & Cha, S. S. (2010). *Coping style in primary care adult patients with abridged somatoform disorders*. 12.
- Rawlings, G. H., & Reuber, M. (2016). What patients say about living with psychogenic nonepileptic seizures: A systematic synthesis of qualitative studies. *Seizure*, *41*, 100-111. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.07.014>
- Rebollo, I., Devauchelle, A.-D., Béranger, B., & Tallon-Baudry, C. (2018). Stomach-brain synchrony reveals a novel, delayed-connectivity resting-state network in humans. *eLife*, *7*, e33321. <https://doi.org/10.7554/eLife.33321>
- Reid, S., Wessely, Crayford, & Hotopf. (2001). Medically unexplained symptoms in frequent attenders of secondary health care: Retrospective cohort study. *BMJ*, *322*(7289), 767-767. <https://doi.org/10.1136/bmj.322.7289.767>
- Reinhardt, T., Schmahl, C., Wüst, S., & Bohus, M. (2012). Salivary cortisol, heart rate, electrodermal activity and subjective stress responses to the Mannheim Multicomponent Stress Test (MMST). *Psychiatry Research*, *198*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.12.009>
- Reinsberger, C., Sarkis, R., Papadelis, C., Doshi, C., Perez, D. L., Baslet, G., Lodenkemper, T., & Dworetzky, B. A. (2015). Autonomic Changes in Psychogenic Nonepileptic Seizures: Toward a Potential Diagnostic Biomarker? *Clinical EEG and Neuroscience*, *46*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1177/1550059414567739>
- Rémond, A., & Rémond, A. (1994). *Biofeedback: Principes et applications*. Masson. <https://books.google.fr/books?id=OSATAAAACAAJ>



- Renaud, P., & Blondin, J.-P. (1997). The stress of Stroop performance : Physiological and emotional responses to color–word interference, task pacing, and pacing speed. *International Journal of Psychophysiology*, 27(2), 87-97. [https://doi.org/10.1016/S0167-8760\(97\)00049-4](https://doi.org/10.1016/S0167-8760(97)00049-4)
- Reneau, M. (2020). Heart Rate Variability Biofeedback to Treat Fibromyalgia : An Integrative Literature Review. *Pain Management Nursing*, 21(3), 225-232. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2019.08.001>
- Reuber, M. (2009). The Etiology of Psychogenic Non-Epileptic Seizures : Toward a Biopsychosocial Model. *Neurologic Clinics*, 27(4), Article 4. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2009.06.004>
- Reuber, M., Baker, G. A., Gill, R., Smith, D. F., & Chadwick, D. W. (2004). Failure to recognize psychogenic nonepileptic seizures may cause death. *Neurology*, 62(5), 834-835. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000113755.11398.90>
- Reuber, M., & Elger, C. E. (2003). Psychogenic nonepileptic seizures : Review and update. *Epilepsy & Behavior*, 4(3), Article 3. [https://doi.org/10.1016/S1525-5050\(03\)00104-5](https://doi.org/10.1016/S1525-5050(03)00104-5)
- Reuber, M., Fernandez, G., Bauer, J., Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (2002). Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*, 58(3), Article 3. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.3.493>
- Reuber, M., Qurishi, A., Bauer, J., Helmstaedter, C., Fernández, G., Widman, G., & Elger, C. E. (2003). Are there physical risk factors for psychogenic non-epileptic seizures in patients with epilepsy? *Seizure*, 12(8), 561-567. [https://doi.org/10.1016/S1059-1311\(03\)00064-5](https://doi.org/10.1016/S1059-1311(03)00064-5)
- Reyes del Paso, G. A., & de la Coba, P. (2020). Reduced activity, reactivity and functionality of the sympathetic nervous system in fibromyalgia : An electrodermal study. *PLOS ONE*, 15(10), e0241154. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241154>
- Reyes Del Paso, G. A., Garrido, S., Pulgar, Á., & Duschek, S. (2011). Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 70(2), 125-134. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.09.012>
- Reyes del Paso, G. A., Langewitz, W., Mulder, L. J. M., van Roon, A., & Duschek, S. (2013). The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone : A review with emphasis on a reanalysis of previous studies: LF HRV and sympathetic cardiac tone. *Psychophysiology*, 50(5), Article 5. <https://doi.org/10.1111/psyp.12027>
- Ricardo, J. A., & Tongju Koh, E. (1978). Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat. *Brain Research*, 153(1), 1-26. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)91125-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)91125-3)
- Richter, C. G., Babo-Rebelo, M., Schwartz, D., & Tallon-Baudry, C. (2017). Phase-amplitude coupling at the organism level : The amplitude of spontaneous alpha rhythm fluctuations varies with the phase of the infra-slow gastric basal rhythm. *NeuroImage*, 146, 951-958. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.043>
- Ridder, D., Geenen, R., Kuijer, R., & van Middendorp, H. (2008). *Psychological adjustment to chronic disease*. 372, 10.
- Rief, W., & Barsky, A. J. (2005). Psychobiological perspectives on somatoform disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 30(10), Article 10. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2005.03.018>
- Rief, W., & Broadbent, E. (2007). Explaining medically unexplained symptoms—models and mechanisms. *Clinical Psychology Review*, 27(7), Article 7. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2007.07.005>
- Rief, W., & Hiller, W. (1998). *SOMATIZATION—FUTURE PERSPECTIVES ON A COMMON PHENOMENON*. 8.
- Rief, W., Hiller, W., & Margraf, J. (1998). Cognitive aspects of hypochondriasis and the somatization syndrome. *Journal of abnormal psychology*, 107(4), 587.
- Roberts, N. A., Burtleson, M. H., Torres, D. L., Parkhurst, D. K., Garrett, R., Mitchell, L. B., Duncan, C. J., Mintert, M., & Wang, N. C. (2020). Emotional Reactivity as a Vulnerability for Psychogenic Nonepileptic Seizures? Responses While Reliving Specific Emotions. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 32(1), Article 1. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.19040084>
- Robinson, D. N., Hopke, T., & Massey-Abernathy, A. (2023). Learning to relax : The impact of brief biofeedback training and gentle yoga on salivary cortisol reduction. *Current Psychology*, 42(9), 6980-6989. <https://doi.org/10.1007/s12144-021-02036-4>

- Roenneberg, C., Sattel, H., Schaefer, R., Henningsen, P., & Hausteiner-Wiehle, C. (2019). Functional Somatic Symptoms. *Deutsches Ärzteblatt International*. <https://doi.org/10.3238/arztbl.2019.0553>
- Romigi, A., Ricciardo Rizzo, G., Izzi, F., Guerrisi, M., Caccamo, M., Testa, F., Centonze, D., Mercuri, N. B., & Toschi, N. (2020). Heart Rate Variability Parameters During Psychogenic Non-epileptic Seizures : Comparison Between Patients With Pure PNES and Comorbid Epilepsy. *Frontiers in Neurology*, *11*, 713. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00713>
- Rosenblueth, A., Wiener, N., & Bigelow, J. (1943). Behavior, Purpose and Teleology. *Philosophy of Science*. doi:10.1086/286788
- Rosendal, M., Fink, P., Bro, F., & Olesen, F. (2005). Somatization, heartsink patients, or functional somatic symptoms? Towards a clinical useful classification in primary health care. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, *23*(1), 3-10. <https://doi.org/10.1080/02813430510015304>
- Sabaté, J. M., Ducrotté, P., Piche, T., Zerbib, F., Dapigny, M., Bruley des Varannes, S., Bonaz, B., Mion, F., Igllicki, F., Denhez, D., Façon, S., Gourcerol, G., & Jouët, P. (2020). Expectations of IBS patients concerning disease and healthcare providers : Results of a prospective survey among members of a French patients' association. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, *44*(6), 961-967. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.02.014>
- Sadowski, A., Dunlap, C., Lacombe, A., & Hanes, D. (2021). Alterations in Heart Rate Variability Associated With Irritable Bowel Syndrome or Inflammatory Bowel Disease : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical and Translational Gastroenterology*, *12*(1), e00275. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000275>
- Saha, S., Sehgal, K., Singh, S., Grover, M., Pardi, D., & Khanna, S. (2022). Postinfection Irritable Bowel Syndrome Following Clostridioides difficile Infection : A Systematic-review and Meta-analysis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *56*(2), e84-e93. <https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001536>
- Saidi, K., Sharma, S., & Ohlsson, B. (2020). A systematic review and meta-analysis of the associations between endometriosis and irritable bowel syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, *246*, 99-105. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.01.031>
- Sakaki, M., Yoo, H. J., Nga, L., Lee, T.-H., Thayer, J. F., & Mather, M. (2016). Heart rate variability is associated with amygdala functional connectivity with MPFC across younger and older adults. *NeuroImage*, *139*, 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.076>
- Sakuragi, S. (2015). Delayed parasympathetic recovery from a psychological stimulus in female college students with gastrointestinal symptoms. *Journal of Psychiatry and Brain Functions*, *2*(1), 5. <https://doi.org/10.7243/2055-3447-2-5>
- Salehinejad, M. A., Ghanavati, E., Glinski, B., Hallajian, A., & Azarkolah, A. (2022). A systematic review of randomized controlled trials on efficacy and safety of transcranial direct current stimulation in major neurodevelopmental disorders : ADHD, autism, and dyslexia. *Brain and Behavior*. <https://doi.org/10.1002/brb3.2724>
- Salvioli, B., Pellegatta, G., Malacarne, M., Pace, F., Malesci, A., Pagani, M., & Lucini, D. (2015). Autonomic nervous system dysregulation in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility*, *27*(3), 423-430. <https://doi.org/10.1111/nmo.12512>
- Saper, C. B. (2002). The Central Autonomic Nervous System : Conscious Visceral Perception and Autonomic Pattern Generation. *Annual Review of Neuroscience*, *25*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.032502.111311>
- Sarason, I. G., Johnson, J. H., & Siegel, J. M. (1978). *Assessing the Impact of Life Changes : Development of the Life Experiences Survey*. 15.
- Sarason, I. G., Sarason, B. R., Shearin, E. N., & Pierce, G. R. (1987). A Brief Measure of Social Support : Practical and Theoretical Implications. *Journal of Social and Personal Relationships*, *4*(4), Article 4. <https://doi.org/10.1177/0265407587044007>
- Sarwari, A. Q., & Wahab, M. N. (2018). *The Effectiveness of the Quick Coherence Technique using Heart Rate Variability-Biofeedback Technology on the Recovery of Heart Coherence among University Students*. 9.
- Sato, W., Kochiyama, T., & Yoshikawa, S. (2020). Physiological correlates of subjective emotional valence and arousal dynamics while viewing films. *Biological Psychology*, *157*, 107974. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2020.107974>

- Sawchuk, T., Asadi-Pooya, A. A., Myers, L., Valente, K. D., Restrepo, A. D., D' Alessio, L., Homayoun, M., Bahrami, Z., Alessi, R., Paytan, A. A., Kochen, S., Taha, F., Lazar, L. M., Pick, S., Nicholson, T. R., & Buchhalter, J. (2020). Clinical characteristics of psychogenic nonepileptic seizures across the lifespan : An international retrospective study. *Epilepsy & Behavior, 102*, 106705. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106705>
- Scaciota, A. C. L., Matos, D., Rosa, M. M. B., Colovati, M. E. S., Bellotto, E. F. B. C., & Martimbianco, A. L. C. (2021). INTERVENTIONS FOR THE TREATMENT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME : A REVIEW OF COCHRANE SYSTEMATIC REVIEWS. *Arquivos de Gastroenterologia, 58*(1), 120-126. <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.202100000-20>
- Schachter, S. C. (2004). Vagus nerve stimulation : Mood and cognitive effects. *Epilepsy & Behavior, 5*, 56-59. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.007>
- Schalinski, I., Teicher, M. H., Nischk, D., Hinderer, E., Müller, O., & Rockstroh, B. (2016). Type and timing of adverse childhood experiences differentially affect severity of PTSD, dissociative and depressive symptoms in adult inpatients. *BMC Psychiatry, 16*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-1004-5>
- Schaper, S. J., & Stengel, A. (2022). Emotional stress responsivity of patients with IBS - a systematic review. *Journal of Psychosomatic Research, 153*, 110694. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110694>
- Schemann, M., & Neunlist, M. (2004). The human enteric nervous system. *Neurogastroenterology and Motility, 16*(s1), 55-59. <https://doi.org/10.1111/j.1743-3150.2004.00476.x>
- Scher, A.M., O'Leary, D.S., Sheriff, D.D. (1991). Arterial Baroreceptor Regulation of Peripheral Resistance and of Cardiac Performance. In: Persson, P.B., Kirchheim, H.R. (eds) Baroreceptor Reflexes. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-76366-3\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-642-76366-3_4)
- Schlatter, S., Guillot, A., Schmidt, L., Mura, M., Trama, R., Di Rienzo, F., Lilot, M., & Debarnot, U. (2021). Combining proactive transcranial stimulation and cardiac biofeedback to substantially manage harmful stress effects. *Brain Stimulation, 14*(5), 1384-1392. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2021.08.019>
- Schlereth, T., & Birklein, F. (2008). The Sympathetic Nervous System and Pain. *NeuroMolecular Medicine, 10*(3), 141-147. <https://doi.org/10.1007/s12017-007-8018-6>
- Schmaling, K. B., & Fales, J. L. (2018). The association between borderline personality disorder and somatoform disorders : A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology: Science and Practice, 25*(2), e12244. <https://doi.org/10.1111/cpsp.12244>
- Schmitz, J., Tuschen-Caffier, B., Wilhelm, F. H., & Blechert, J. (2013). Taking a closer look : Autonomic dysregulation in socially anxious children. *European Child & Adolescent Psychiatry, 22*(10), 631-640. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0405-y>
- Schnabel, K., Petzke, T. M., & Witthöft, M. (2022). The emotion regulation process in somatic symptom disorders and related conditions—A systematic narrative review. *Clinical Psychology Review, 97*, 102196. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2022.102196>
- Schneider, M., & Schwerdtfeger, A. (2020). Autonomic dysfunction in posttraumatic stress disorder indexed by heart rate variability : A meta-analysis. *Psychological Medicine, 50*(12), Article 12. <https://doi.org/10.1017/S003329172000207X>
- Schoenberg, P. L. A., & David, A. S. (2014). Biofeedback for Psychiatric Disorders : A Systematic Review. *Applied Psychophysiology and Biofeedback, 39*(2), 109-135. <https://doi.org/10.1007/s10484-014-9246-9>
- Schulz, A., Dierolf, A. M., Lutz, A. P. C., Voderholzer, U., Koch, S., Bach, M., Asenstorfer, C., Michaux, G., Mertens, V.-C., & Vögele, C. (2022). Higher cardiovascular activation, but normal heartbeat-evoked potentials and cardiac interoceptive accuracy in somatoform disorders and major depressive disorder. *Psychiatry Research Communications, 2*(3), 100052. <https://doi.org/10.1016/j.psycom.2022.100052>
- Schuman, D. L., Lawrence, K. A., Boggero, I., Naegele, P., Ginsberg, J. P., Casto, A., & Moser, D. K. (2023). A Pilot Study of a Three-Session Heart Rate Variability Biofeedback Intervention for Veterans with Posttraumatic Stress Disorder. *Applied Psychophysiology and Biofeedback, 48*(1), 51-65. <https://doi.org/10.1007/s10484-022-09565-z>
- Schumann, A., Cruz, F. de la, Köhler, S., Brotte, L., & Bär, K.-J. (2020). *The influence of heart rate variability biofeedback on cardiac regulation and functional brain connectivity* [Preprint]. Neuroscience. <https://doi.org/10.1101/2020.08.10.243998>

- Schumann, A., De La Cruz, F., Köhler, S., Brotte, L., & Bär, K.-J. (2021). The Influence of Heart Rate Variability Biofeedback on Cardiac Regulation and Functional Brain Connectivity. *Frontiers in Neuroscience*, *15*, 691988. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.691988>
- Schumann, A., Köhler, S., Brotte, L., & Bär, K.-J. (2019). Effect of an eight-week smartphone-guided HRV-biofeedback intervention on autonomic function and impulsivity in healthy controls. *Physiological Measurement*, *40*(6), Article 6. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/ab2065>
- Schuurmans, A. A. T., Nijhof, K. S., Cima, M., Scholte, R., Popma, A., & Otten, R. (2021). Alterations of autonomic nervous system and HPA axis basal activity and reactivity to acute stress : A comparison of traumatized adolescents and healthy controls. *Stress*, 1-12. <https://doi.org/10.1080/10253890.2021.1900108>
- Schwandt, M. L., Heilig, M., Hommer, D. W., George, D. T., & Ramchandani, V. A. (2013). Childhood Trauma Exposure and Alcohol Dependence Severity in Adulthood : Mediation by Emotional Abuse Severity and Neuroticism. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *37*(6), 984-992. <https://doi.org/10.1111/acer.12053>
- Selkirk, M., Duncan, R., Oto, M., & Pelosi, A. (2008). Clinical differences between patients with nonepileptic seizures who report antedced sexual abuse and those who do not. *Epilepsia*, *49*(8), 1446-1450. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01611.x>
- Selye, H. (1936). A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*, *138*(3479), 32-32. <https://doi.org/10.1038/138032a0>
- Selye, H. (1946). THE GENERAL ADAPTATION SYNDROME AND THE DISEASES OF ADAPTATION<sup>1</sup>. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *6*(2), 117-230. <https://doi.org/10.1210/jcem-6-2-117>
- Selye, H. (1956). *The stress of life*.
- Selye, H. (1975). Stress and distress. *Compr Ther*, *1*(8), 9-13. PubMed.
- Selye, H. (1998). A Syndrome Produced by Diverse Nocuous Agents. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *10*(2), 230a-2231. <https://doi.org/10.1176/jnp.10.2.230a>
- Semen, M., Lychkovska, O., Kaminsky, D., Yavorskyi, O., Semen, K. O., & Yelisyeyeva, O. (2023). Heart Rate Variability and Somatization in Adolescents With Irritable Bowel Syndrome. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, *29*(2), 208-217. <https://doi.org/10.5056/jnm22019>
- Sequeira, A. S., & Silva, B. (2019). A Comparison Among the Prevalence of Alexithymia in Patients With Psychogenic Nonepileptic Seizures, Epilepsy, and the Healthy Population : A Systematic Review of the Literature. *Psychosomatics*, *60*(3), 238-245. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2019.02.005>
- Sequeira, H., Deren, P., & Maitte, B. (2021). Los primeros días de la actividad electrodérmica. *Anales de Psicología*, *37*(3), 406-411. <https://doi.org/10.6018/analesps.483051>
- Sequeira, H., Hot, P., Silvert, L., & Delplanque, S. (2009). Electrical autonomic correlates of emotion. *International Journal of Psychophysiology*, *71*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2008.07.009>
- Serafim, S. D., Da Ponte, F. D. R., Lima, F. M., Martins, D. S., Rosa, A. R., & Kunz, M. (2019). Effects of deep breathing in patients with bipolar disorder : SERAFIM ET AL. *Perspectives in Psychiatric Care*, *55*(1), 119-125. <https://doi.org/10.1111/ppc.12325>
- Serratrice, G., & Verschueren, A. (2005). Système nerveux autonome. *EMC - Neurologie*, *2*(1), 55-80. <https://doi.org/10.1016/j.emcn.2004.08.003>
- Sevoz-Couche, C., & Laborde, S. (2022). Heart rate variability and slow-paced breathing:when coherence meets resonance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *135*, 104576. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104576>
- Shader, T. M., Gatzke-Kopp, L. M., Crowell, S. E., Jamila Reid, M., Thayer, J. F., Vasey, M. W., Webster-Stratton, C., Bell, Z., & Beauchaine, T. P. (2018). Quantifying respiratory sinus arrhythmia : Effects of misspecifying breathing frequencies across development. *Development and Psychopathology*, *30*(1), 351-366. <https://doi.org/10.1017/S0954579417000669>
- Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health*, *5*, 258. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
- Shaffer, F., McCraty, R., & Zerr, C. L. (2014). A healthy heart is not a metronome : An integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Frontiers in Psychology*, *5*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>

- Shah, K., Ramos-Garcia, M., Bhavsar, J., & Lehrer, P. (2020). Mind-body treatments of irritable bowel syndrome symptoms : An updated meta-analysis. *Behaviour Research and Therapy*, 128, 103462. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103462>
- Shelley, K. H. (2007). Photoplethysmography : Beyond the Calculation of Arterial Oxygen Saturation and Heart Rate. *Anesthesia & Analgesia*, 105(6), S31-S36. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000269512.82836.c9>
- Shidhaye, R., Mendenhall, E., Sumathipala, K., Sumathipala, A., & Patel, V. (2013). Association of somatoform disorders with anxiety and depression in women in low and middle income countries : A systematic review. *International Review of Psychiatry*, 25(1), 65-76. <https://doi.org/10.3109/09540261.2012.748651>
- Shiha, M. G., & Aziz, I. (2021). Review article : Physical and psychological comorbidities associated with irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 54(S1), S12-S23. <https://doi.org/10.1111/apt.16589>
- Shikha, Aryan, L. Arya, & D. Sethia. (2022). HRV and GSR as Viable Physiological Markers for Mental Health Recognition. *2022 14th International Conference on COMMunication Systems & NETworks (COMSNETS)*, 37-42. <https://doi.org/10.1109/COMSNETS53615.2022.9668439>
- Sielski, R., Rief, W., & Glombiewski, J. A. (2017). Efficacy of Biofeedback in Chronic back Pain : A Meta-Analysis. *International Journal of Behavioral Medicine*, 24(1), Article 1. <https://doi.org/10.1007/s12529-016-9572-9>
- Silvani, A., Calandra-Buonaura, G., Dampney, R. A. L., & Cortelli, P. (2016). Uncovering brain-heart information through advanced signal and image processing. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, 374(2067), 20160020. <https://doi.org/10.1098/rsta.2016.0020>
- Simon, É., & Mertens, P. (2009). Anatomie fonctionnelle des nerfs glossopharyngien, vague, accessoire et hypoglosse. *Neurochirurgie*, 55(2), 132-135. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2009.01.018>
- Sloan, R. P., Schwarz, E., McKinley, P. S., Weinstein, M., Love, G., Ryff, C., Mroczek, D., Choo, T.-H., Lee, S., & Seeman, T. (2017). Vagally-mediated heart rate variability and indices of well-being : Results of a nationally representative study. *Health Psychology*, 36(1), 73-81. <https://doi.org/10.1037/hea0000397>
- Smith, K. E., & Pollak, S. D. (2020). Early life stress and development : Potential mechanisms for adverse outcomes. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 12(1), 34. <https://doi.org/10.1186/s11689-020-09337-y>
- Smith, R., Thayer, J. F., Khalsa, S. S., & Lane, R. D. (2017). The hierarchical basis of neurovisceral integration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 75, 274-296. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.02.003>
- Smith, S. M., & Vale, W. W. (2006). The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(4), 383-395. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2006.8.4/ssmith>
- Soares, R. L. (2014). Irritable bowel syndrome : A clinical review. *World Journal of Gastroenterology*, 20(34), 12144. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i34.12144>
- Sobin, H. W., Heinrich, T. W., & Drossman, D. A. (2017). Central Neuromodulators for Treating Functional GI Disorders : A Primer. *American Journal of Gastroenterology*, 112(5), 693-702. <https://doi.org/10.1038/ajg.2017.57>
- Society for Psychophysiological Research Ad Hoc Committee on Electrodermal Measures. (2012). Publication recommendations for electrodermal measurements : Publication standards for EDA. *Psychophysiology*, 49(8), Article 8. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2012.01384.x>
- Song, H.-S., & Lehrer, P. (2003). The Effects of Specific Respiratory Rates on Heart Rate and Heart Rate Variability. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 11.
- Sood, R., Gracie, D. J., Law, G. R., & Ford, A. C. (2015). Systematic review with meta-analysis : The accuracy of diagnosing irritable bowel syndrome with symptoms, biomarkers and/or psychological markers. *Aliment Pharmacol Ther*, 13.
- Soriano-Maldonado, A., Henriksen, M., Segura-Jiménez, V., Aparicio, V. A., Carbonell-Baeza, A., Delgado-Fernández, M., Amris, K., & Ruiz, J. R. (2015). Association of Physical Fitness With Fibromyalgia Severity in Women : The al-Ándalus Project. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96(9), 1599-1605. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.03.015>
- Souza Neto, E. P., Neidecker, J., & Lehot, J. J. (2003). Comprendre la variabilité de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 22(5), 425-452. [https://doi.org/10.1016/S0750-7658\(03\)00134-5](https://doi.org/10.1016/S0750-7658(03)00134-5)



- Sowder, E., Gevirtz, R., Shapiro, W., & Ebert, C. (2010). Restoration of Vagal Tone : A Possible Mechanism for Functional Abdominal Pain. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 35(3), Article 3. <https://doi.org/10.1007/s10484-010-9128-8>
- Spangler, D. P., & McGinley, J. J. (2020). Vagal Flexibility Mediates the Association Between Resting Vagal Activity and Cognitive Performance Stability Across Varying Socioemotional Demands. *Frontiers in Psychology*, 11, 2093. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.02093>
- Sparacio, A., Ropovik, I., Jiga-Boy, G. M., Forscher, P. S., Paris, B., & IJerman, H. (2021). *Stress regulation via self-administered mindfulness and biofeedback interventions in adults : A pre-registered meta-analysis* [Preprint]. PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/osf.io/zpw28>
- Spaziani, r., bayati, a., redmond, k., bajaj, h., bienenstock, j., collins, s. m., & kamath, m. v. (2008). Vagal dysfunction in irritable bowel syndrome assessed by rectal distension and baroreceptor sensitivity. *Neurogastroenterology & Motility*, 20(4), Article 4. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2007.01042.x>
- Sperber, A. D., Bangdiwala, S. I., Drossman, D. A., Ghoshal, U. C., Simren, M., Tack, J., Whitehead, W. E., Dumitrascu, D. L., Fang, X., Fukudo, S., Kellow, J., Okeke, E., Quigley, E. M. M., Schmulson, M., Whorwell, P., Archampong, T., Adibi, P., Andresen, V., Benninga, M. A., ... Palsson, O. S. (2021). Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*, 160(1), 99-114.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.014>
- Spetalen, S., Sandvik, L., Blomhoff, S., & Jacobsen, M. B. (2008). Autonomic Function at Rest and in Response to Emotional and Rectal Stimuli in Women with Irritable Bowel Syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*, 53(6), 1652-1659. <https://doi.org/10.1007/s10620-007-0066-0>
- Spinhoven, P., Roelofs, K., Moene, F., Kuyk, J., Nijenhuis, E., Hoogduin, K., & Van Dyck, R. (2004). Trauma and Dissociation in Conversion Disorder and Chronic Pelvic Pain. *The International Journal of Psychiatry in Medicine*, 34(4), 305-318. <https://doi.org/10.2190/YDK2-C66W-CL6L-N5TK>
- Spalding JM. The autonomic nervous system. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors, *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elsevier; 1969. p. 107–27.
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R. E., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the state–trait anxiety inventory form Y*. CA: Mind Garden Press.
- Sprangers, M. A. G., de Regt, E. B., Andries, F., van Agt, H. M. E., Bijl, R. V., de Boer, J. B., Foets, M., Hoeymans, N., Jacobs, A. E., Kempen, G. I. J. M., Miedema, H. S., Tjihuis, M. A. R., & de Haes, H. C. J. M. (2000). Which chronic conditions are associated with better or poorer quality of life? *Journal of Clinical Epidemiology*, 53(9), Article 9. [https://doi.org/10.1016/S0895-4356\(00\)00204-3](https://doi.org/10.1016/S0895-4356(00)00204-3)
- Spyer, K. M., & Gourine, A. V. (2009). Chemosensory pathways in the brainstem controlling cardiorespiratory activity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1529), 2603-2610. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0082>
- Staudacher, H. M., Black, C. J., Teasdale, S. B., Mikocka-Walus, A., & Keefer, L. (2023). Irritable bowel syndrome and mental health comorbidity—Approach to multidisciplinary management. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00794-z>
- Steffen, P., Bartlett, D., Channell, R., Parsell, K., Giordano, N., & Branson, K. (2022). *How to Breathe to Improve HRV : Low and Slow Breathing Improves HRV More than Deep Breathing Except When Using a Pacer* [Preprint]. In Review. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1394127/v1>
- Steffen, P. R., Bartlett, D., Channell, R. M., Jackman, K., Cressman, M., Bills, J., & Pescatello, M. (2021). Integrating Breathing Techniques Into Psychotherapy to Improve HRV : Which Approach Is Best? *Frontiers in Psychology*, 12, 624254. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.624254>
- Steinurth, E. C. K., Wendt, J., Geisler, F., Hamm, A. O., Thayer, J. F., & Koenig, J. (2018). Resting State Vagally-Mediated Heart Rate Variability Is Associated With Neural Activity During Explicit Emotion Regulation. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 794. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00794>
- Stern, M. J., Guiles, R. A. F., & Gevirtz, R. (2014). HRV Biofeedback for Pediatric Irritable Bowel Syndrome and Functional Abdominal Pain : A Clinical Replication Series. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 39(3-4), Article 3-4. <https://doi.org/10.1007/s10484-014-9261-x>
- Stoudemire, A. (1991). Somatothymia. *Psychosomatics*, 32(4), 365-381. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(91\)72037-9](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(91)72037-9)

- Stuart, S., & Noyes, R. (1999). Attachment and Interpersonal Communication in Somatization. *Psychosomatics*, 40(1), Article 1. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(99\)71269-7](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(99)71269-7)
- Sundararajan, T., Tesar, G. E., & Jimenez, X. F. (2016). Biomarkers in the diagnosis and study of psychogenic nonepileptic seizures : A systematic review. *Seizure*, 35, 11-22. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.12.011>
- Swingle, P. G. (2015). Peripheral Biofeedback. In P. G. Swingle (Éd.), *Adding Neurotherapy to Your Practice : Clinician's Guide to the ClinicalQ, Neurofeedback, and Braindriving* (p. 147-150). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-15527-2\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-15527-2_7)
- Sztajzel, J. (2004). Heart rate variability : A noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *SWISS MED WKLY*, 10.
- Taelman, J., Vandeput, S., Spaepen, A., & Van Huffel, S. (2009). Influence of Mental Stress on Heart Rate and Heart Rate Variability. In J. Vander Sloten, P. Verdonck, M. Nyssen, & J. Haueisen (Éds.), *4th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering* (Vol. 22, p. 1366-1369). Springer Berlin Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-89208-3\\_324](https://doi.org/10.1007/978-3-540-89208-3_324)
- Taha, B. H., Simon, P. M., Dempsey, J. A., Skatrud, J. B., & Iber, C. (1995). Respiratory sinus arrhythmia in humans : An obligatory role for vagal feedback from the lungs. *Journal of Applied Physiology*, 78(2), 638-645. <https://doi.org/10.1152/jap.1995.78.2.638>
- Tak, L. M., Cleare, A. J., Ormel, J., Manoharan, A., Kok, I. C., Wessely, S., & Rosmalen, J. G. M. (2011). Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biological Psychology*, 87(2), 183-194. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.02.002>
- Tak, L. M., Kingma, E. M., van Ockenburg, S. L., Ormel, J., & Rosmalen, J. G. M. (2015). Age- and sex-specific associations between adverse life events and functional bodily symptoms in the general population. *Journal of Psychosomatic Research*, 79(2), 112-116. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.05.013>
- Tak, L. M., Riese, H., de Bock, G. H., Manoharan, A., Kok, I. C., & Rosmalen, J. G. M. (2009). As good as it gets? A meta-analysis and systematic review of methodological quality of heart rate variability studies in functional somatic disorders. *Biological Psychology*, 82(2), Article 2. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2009.05.002>
- Tak, L. M., & Rosmalen, J. G. M. (2010). Dysfunction of stress responsive systems as a risk factor for functional somatic syndromes. *Journal of Psychosomatic Research*, 68(5), Article 5. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.12.004>
- Tan, J. P. H., Beilharz, J. E., Vollmer-Conna, U., & Cvejic, E. (2019). Heart rate variability as a marker of healthy ageing. *International Journal of Cardiology*, 275, 101-103. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.005>
- Tanaka, T., manabe, N., hata, j., kusunoki, H., ishii, M., sato, M., kamada, T., shiotani, A., & haruma, K. (2008). Characterization of autonomic dysfunction in patients with irritable bowel syndrome using fingertip blood flow. *Neurogastroenterology & Motility*, 20(5), Article 5. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2007.01039.x>
- Taylor, C. (1941). STUDIES IN EXERCISE PHYSIOLOGY. *American Journal of Physiology*, 135(1), 27-42. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1941.135.1.27>
- Teicher, M. H., Ohashi, K., Lowen, S. B., Polcari, A., & Fitzmaurice, G. M. (2015). Mood dysregulation and affective instability in emerging adults with childhood maltreatment : An ecological momentary assessment study. *Journal of Psychiatric Research*, 70, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.08.012>
- Teicher, M. H., & Samson, J. A. (2016). Annual Research Review : Enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(3), Article 3. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12507>
- Teicher, M. H., Samson, J. A., Anderson, C. M., & Ohashi, K. (2016). The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(10), Article 10. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.111>
- Ter Laan, M., Van Dijk, J. M. C., Elting, J. W. J., Staal, M. J., & Absalom, A. R. (2013). Sympathetic regulation of cerebral blood flow in humans : A review. *British Journal of Anaesthesia*, 111(3), 361-367. <https://doi.org/10.1093/bja/aet122>
- Thabane, M., Kottachchi, D. T., & Marshall, J. K. (2007). Systematic review and meta-analysis : The incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome: SYSTEMATIC REVIEW: POST-INFECTIOUS IBS. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 26(4), 535-544. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03399.x>
- Thayer, J. F., Åhs, F., Fredrikson, M., Sollers, J. J., & Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies : Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(2), Article 2. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>



- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders*, *61*(3), Article 3. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00338-4](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00338-4)
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2007). The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biological Psychology*, *74*(2), 224-242. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2005.11.013>
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2009). Claude Bernard and the heart–brain connection : Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *33*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.004>
- Thayer, J. F., & Siegle, G. J. (2002). Neurovisceral integration in cardiac and emotional regulation. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, *21*(4), 24-29. <https://doi.org/10.1109/MEMB.2002.1032635>
- Thayer, J. F., Yamamoto, S. S., & Brosschot, J. F. (2010). The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International Journal of Cardiology*, *141*(2), 122-131. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>
- Thibault, R. T., & Raz, A. (2017). The psychology of neurofeedback : Clinical intervention even if applied placebo. *American Psychologist*, *72*(7), Article 7. <https://doi.org/10.1037/amp0000118>
- Thielmann, B., Hartung, J., & Böckelmann, I. (2022). Objective assessment of mental stress in individuals with different levels of effort reward imbalance or overcommitment using heart rate variability : A systematic review. *Systematic Reviews*, *11*(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s13643-022-01925-4>
- Thomas, B. L., Claassen, N., Becker, P., & Viljoen, M. (2019). Validity of Commonly Used Heart Rate Variability Markers of Autonomic Nervous System Function. *Neuropsychobiology*, *78*(1), 14-26. <https://doi.org/10.1159/000495519>
- Tillisch, K., Mayer, E. A., & Labus, J. S. (2011). Quantitative Meta-analysis Identifies Brain Regions Activated During Rectal Distension in Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, *140*(1), 91-100. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.07.053>
- Tinazzi, M., Geroin, C., Erro, R., Marcuzzo, E., Cuoco, S., Ceravolo, R., Mazzucchi, S., Pilotto, A., Padovani, A., Romito, L. M., Eleopra, R., Zappia, M., Nicoletti, A., Dallochio, C., Arbasino, C., Bono, F., Pascarella, A., Demartini, B., Gambini, O., ... Morgante, F. (2021). Functional motor disorders associated with other neurological diseases : Beyond the boundaries of “organic” neurology. *European Journal of Neurology*, *28*(5), 1752-1758. <https://doi.org/10.1111/ene.14674>
- Tjen-A-Looi, S., Bonham, A., & Longhurst, J. (1997). Interactions between sympathetic and vagal cardiac afferents in nucleus tractus solitarii. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *272*(6), H2843-H2851. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1997.272.6.H2843>
- Tkalčić, M., Hauser, G., & Štimac, D. (2010). Differences in the health-related quality of life, affective status, and personality between irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease patients: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, *22*(7), Article 7. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283307c75>
- Tolin, D. F., Lee, E., Levy, H. C., Das, A., Mammo, L., Katz, B. W., & Diefenbach, G. J. (2021). Psychophysiological assessment of stress reactivity and recovery in anxiety disorders. *Journal of Anxiety Disorders*, *82*, 102426. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2021.102426>
- Tomczak, M., & Tomczak, E. (2014). *The need to report effect size estimates revisited. An overview of some recommended measures of effect size. 1.*
- Torous, J., Lipschitz, J., Ng, M., & Firth, J. (2020). Dropout rates in clinical trials of smartphone apps for depressive symptoms : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *263*, 413-419. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.167>
- Tousignant-Laflamme, Y., Goffaux, P., Bourgault, P., & Marchand, S. (2006). Different Autonomic Responses to Experimental Pain in IBS Patients and Healthy Controls. *Journal of Clinical Gastroenterology*, *40*(9), 814-820. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000225607.56352.ce>
- Tozman, T., Magdas, E. S., MacDougall, H. G., & Vollmeyer, R. (2015). Understanding the psychophysiology of flow : A driving simulator experiment to investigate the relationship between flow and heart rate variability. *Computers in Human Behavior*, *52*, 408-418. <https://doi.org/10.1016/j.chb.2015.06.023>
- Tracy, E. L., Tracy, C. T., Kim, J. J., Yang, R., & Kim, E. (2021). Cascading effects of childhood abuse on physical health issues in later adulthood through trait anxiety and poor daily sleep quality. *Journal of Health Psychology*, *26*(12), 2342-2348. <https://doi.org/10.1177/1359105320909876>

- Tracy, L. M., Ioannou, L., Baker, K. S., Gibson, S. J., Georgiou-Karistianis, N., & Giummarra, M. J. (2016). Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation. *Pain, 157*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000360>
- Travagli, R. A., Hermann, G. E., Browning, K. N., & Rogers, R. C. (2006). BRAINSTEM CIRCUITS REGULATING GASTRIC FUNCTION. *Annual Review of Physiology, 68*(1), 279-305. <https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.68.040504.094635>
- Tu, C.-Y., Liu, W.-S., Chen, Y.-F., & Huang, W.-L. (2022). Patients who complain of autonomic dysregulation: A cross-sectional study of patients with somatic symptom disorder. *International Journal of Social Psychiatry, 68*(7), 1373-1381. <https://doi.org/10.1177/00207640211025549>
- Uchmanowicz, I., Jankowska-Polańska, B., Motowidło, U., Uchmanowicz, B., & Chabowski, M. (2016). Assessment of illness acceptance by patients with COPD and the prevalence of depression and anxiety in COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 9*63. <https://doi.org/10.2147/COPD.S102754>
- Üçüncü, M. Z., Çoruh Akyol, B., & Toprak, D. (2020). The early diagnosis of fibromyalgia in irritable bowel syndrome patients. *Medical Hypotheses, 143*, 110119. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110119>
- Uijtdehaage, S. H. J., & Thayer, J. F. (2000). Accentuated antagonism in the control of human heart rate. *Clinical Autonomic Research, 10*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1007/BF02278013>
- Ulrich-Lai, Y. M., & Herman, J. P. (2009). Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature Reviews Neuroscience, 10*(6), Article 6. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>
- Untas, A. (2012). II. L'ajustement à la maladie. In *Psychologie de la santé* (p. 41-66). Presses Universitaires de France; Cairn.info. <https://doi.org/10.3917/puf.sulta.2012.01.0041>
- Urbanek, M., Harvey, M., McGowan, J., & Agrawal, N. (2014). Regulation of emotions in psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior, 37*, 110-115. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.06.004>
- Vahey, R., & Becerra, R. (2015). Galvanic Skin Response in Mood Disorders: A Critical Review. *International Journal of Psychology, 30*.
- Van Damme, S., Crombez, G., Van Houdenhove, B., Mariman, A., & Michielsens, W. (2006). Well-being in patients with chronic fatigue syndrome: The role of acceptance. *Journal of Psychosomatic Research, 61*(5), Article 5. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.04.015>
- Van den Bergh, O., Witthöft, M., Petersen, S., & Brown, R. J. (2017). Symptoms and the body: Taking the inferential leap. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 74*, 185-203. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.01.015>
- van der Kruijs, S. J. M., Vonck, K. E. J., Langereis, G. R., Feijs, L. M. G., Bodde, N. M. G., Lazeron, R. H. C., Carrette, E., Boon, P. A. J. M., Backes, W. H., Jansen, J. F. A., Aldenkamp, A. P., & Cluitmans, P. J. M. (2016). Autonomic nervous system functioning associated with psychogenic nonepileptic seizures: Analysis of heart rate variability. *Epilepsy & Behavior, 54*, 14-19. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.10.014>
- Van Hemert, A. M., Hengeveld, M. W., Bolk, J. H., Rooijmans, H. G. M., & Vandenbroucke, J. P. (1993). Psychiatric disorders in relation to medical illness among patients of a general medical out-patient clinic. *Psychological Medicine, 23*(1), 167-173. <https://doi.org/10.1017/S0033291700038952>
- Van Oudenhove, L., Levy, R. L., Crowell, M. D., Drossman, D. A., Halpert, A. D., Keefer, L., Lackner, J. M., Murphy, T. B., & Naliboff, B. D. (2016). Biopsychosocial Aspects of Functional Gastrointestinal Disorders: How Central and Environmental Processes Contribute to the Development and Expression of Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology, 150*(6), 1355-1367.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.027>
- van Bodegom, M., Homberg, J. R., & Henckens, M. J. A. G. (2017). Modulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Early Life Stress Exposure. *Frontiers in Cellular Neuroscience, 11*. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00087>
- Vanitha, L., suresh, G., Chandrasekar, M., & Punita, P. (2017). Development-of-four-stress-levels-in-group-stroop-colour-word-test-using-hrv-analysis. *Biomed Res, 28*(1).
- van Oers, H. J. J., de Kloet, E. R., Whelan, T., & Levine, S. (1998). Maternal Deprivation Effect on the Infant's Neural Stress Markers Is Reversed by Tactile Stimulation and Feeding But Not by Suppressing Corticosterone. *The Journal of Neuroscience, 18*(23), 10171-10179. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-23-10171.1998>

- van Orshoven, N. P., Andriessse, G. I., van Schelven, L. J., Smout, A. J., Akkermans, L. M. A., & Oey, P. L. (2006). Subtle involvement of the parasympathetic nervous system in patients with irritable bowel syndrome. *Clinical Autonomic Research*, 16(1), Article 1. <https://doi.org/10.1007/s10286-006-0307-x>
- Varon, C., Morales, J., Lázaro, J., Orini, M., Deviaene, M., Kontaxis, S., Testelmans, D., Buyse, B., Borzée, P., Sörnmo, L., Laguna, P., Gil, E., & Bailón, R. (2020). A Comparative Study of ECG-derived Respiration in Ambulatory Monitoring using the Single-lead ECG. *Scientific Reports*, 10(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62624-5>
- Vaschillo, E. G., Lehrer, R. S., & Konstantinov, M. (2002). Heart Rate Variability Biofeedback as a Method for Assessing Baroreflex Function : A Preliminary Study of Resonance in the Cardiovascular System. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 27.
- Vaschillo, E. G., Vaschillo, B., Buckman, J. F., Pandina, R. J., & Bates, M. E. (2012). Measurement of vascular tone and stroke volume baroreflex gain : Vascular tone and stroke volume baroreflex gain. *Psychophysiology*, 49(2), 193-197. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2011.01305.x>
- Vaschillo, E. G., Vaschillo, B., & Lehrer, P. M. (2006). Characteristics of Resonance in Heart Rate Variability Stimulated by Biofeedback. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 31(2), Article 2. <https://doi.org/10.1007/s10484-006-9009-3>
- Velani, H., & Gledhill, J. (2021). The effectiveness of psychological interventions for children and adolescents with non-epileptic seizures. *Seizure*, 93, 20-31. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2021.09.006>
- Verger, P., Guagliardo, V., Gilbert, F., Rouillon, F., & Kovess-Masfety, V. (2010). Psychiatric disorders in students in six French universities : 12-month prevalence, comorbidity, impairment and help-seeking. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 45(2), Article 2. <https://doi.org/10.1007/s00127-009-0055-z>
- Verhoeff, K., & Mitchell, J. R. (2017). Cardiopulmonary physiology : Why the heart and lungs are inextricably linked. *Advances in Physiology Education*, 41(3), 348-353. <https://doi.org/10.1152/advan.00190.2016>
- Villagrán, A., Eldøen, G., Duncan, R., Aaberg, K. M., Hofoss, D., & Lossius, M. I. (2021). Incidence and prevalence of psychogenic nonepileptic seizures in a Norwegian county : A 10-year population-based study. *Epilepsia*, 62(7), 1528-1535. <https://doi.org/10.1111/epi.16949>
- Vlaeyen, J. W. S., Crombez, G., & Linton, S. J. (2016). The fear-avoidance model of pain. *Pain*, 157(8), 1588-1589. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000574>
- Vorst, H. C. M., & Bermond, B. (2001). Validity and reliability of the Bermond–Vorst Alexithymia Questionnaire. *Personality and Individual Differences*, 30(3), Article 3. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(00\)00033-7](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(00)00033-7)
- Vreijling, S. R., Troudart, Y., & Brosschot, J. F. (2021). Reduced Heart Rate Variability in Patients With Medically Unexplained Physical Symptoms : A Meta-Analysis of HF-HRV and RMSSD. *Psychosomatic Medicine*, 83(1), Article 1. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000874>
- Waldinger, R. J., Schulz, M. S., Barsky, A. J., & Ahern, D. K. (2006). Mapping the Road From Childhood Trauma to Adult Somatization : The Role of Attachment. *Psychosomatic Medicine*, 68(1), 129-135. <https://doi.org/10.1097/01.psy.0000195834.37094.a4>
- Walker, L. S., Garber, J., & Smith, C. A. (2011). *The Relation of Daily Stressors to Somatic and Emotional Symptoms in Children With and Without Recurrent Abdominal Pain*. 13.
- Walker, L. S., Smith, C. A., Garber, J., & Claar, R. L. (2006). Appraisal and Coping with Daily Stressors by Pediatric Patients with Chronic Abdominal Pain. *Journal of Pediatric Psychology*, 32(2), 206-216. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsj124>
- Walker, L. S., Stone, A. L., Smith, C. A., Bruehl, S., Garber, J., Puzanovova, M., & Diedrich, A. (2017). Interacting influences of gender and chronic pain status on parasympathetically mediated heart rate variability in adolescents and young adults. *Pain*, 158(8), 1509-1516. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000942>
- Walsh, S., Levita, L., & Reuber, M. (2018). Comorbid depression and associated factors in PNES versus epilepsy : Systematic review and meta-analysis. *Seizure*, 60, 44-56. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.05.014>
- Walter, s., bodemar, g., hallböök, o., & thorell, l. -h. (2007). Sympathetic (electrodermal) activity during repeated maximal rectal distensions in patients with irritable bowel syndrome and constipation. *Neurogastroenterology & Motility*, 0(0), 070927130501003-???. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2007.00998.x>

- Wang, A. D., Leong, M., Johnstone, B., Rayner, G., Kalincik, T., Roos, I., Kwan, P., O'Brien, T. J., Velakoulis, D., & Malpas, C. B. (2019). Distinct psychopathology profiles in patients with epileptic seizures compared to non-epileptic psychogenic seizures. *Epilepsy Research*, *158*, 106234. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2019.106234>
- Wang, J., lu, & zhao. (2016). Post-Infectious and Non Post-Infectious Irritable Bowel Syndrome : A Comparative Study. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, *32*(1). <https://doi.org/10.12669/pjms.321.8628>
- Watkins, L. L., Grossman, P., Krishnan, R., & Sherwood, A. (1998). Anxiety and Vagal Control of Heart Rate: *Psychosomatic Medicine*, *60*(4), 498-502. <https://doi.org/10.1097/00006842-199807000-00018>
- Watson, D., Anna, L., & Tellegen, A. (1988). *Development and Validation of Brief Measures of Positive and Negative Affect : The PANAS Scales*. 8.
- Weber, C. S., Thayer, J. F., Rudat, M., Wirtz, P. H., Zimmermann-Viehoff, F., Thomas, A., Perschel, F. H., Arck, P. C., & Deter, H. C. (2010). Low vagal tone is associated with impaired post stress recovery of cardiovascular, endocrine, and immune markers. *European Journal of Applied Physiology*, *109*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1007/s00421-009-1341-x>
- Weerdmeester, J., van Rooij, M. M., Engels, R. C., & Granic, I. (2020). An Integrative Model for the Effectiveness of Biofeedback Interventions for Anxiety Regulation : Viewpoint. *Journal of Medical Internet Research*, *22*(7), e14958. <https://doi.org/10.2196/14958>
- Wei, L., Chen, H., & Wu, G.-R. (2018). Structural Covariance of the Prefrontal-Amygdala Pathways Associated with Heart Rate Variability. *Frontiers in Human Neuroscience*, *12*, 2. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00002>
- Wells, R., Outhred, T., Heathers, J. A. J., Quintana, D. S., & Kemp, A. H. (2012). Matter Over Mind : A Randomised-Controlled Trial of Single-Session Biofeedback Training on Performance Anxiety and Heart Rate Variability in Musicians. *PLoS ONE*, *7*(10), Article 10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046597>
- Wessely, S., Nimmuan, C., & Sharpe, M. (1999). Functional somatic syndromes : One or many? *The Lancet*, *354*(9182), 936-939. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08320-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08320-2)
- Wessely, S., & White, P. D. (2004). There is only one functional somatic syndrome. *British Journal of Psychiatry*, *185*(2), 95-96. <https://doi.org/10.1192/bjp.185.2.95>
- Wheat, A. L., & Larkin, K. T. (2010). Biofeedback of Heart Rate Variability and Related Physiology : A Critical Review. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *35*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1007/s10484-010-9133-y>
- Whited, A., Larkin, K. T., & Whited, M. (2014). Effectiveness of emWave Biofeedback in Improving Heart Rate Variability Reactivity to and Recovery from Stress. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *39*(2), Article 2. <https://doi.org/10.1007/s10484-014-9243-z>
- Whitehead, W. E., Palsson, O., & Jones, K. R. (2002). Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders : What are the causes and implications? *Gastroenterology*, *122*(4), Article 4. <https://doi.org/10.1053/gast.2002.32392>
- Williams, D. P., Cash, C., Rankin, C., Bernardi, A., Koenig, J., & Thayer, J. F. (2015). Resting heart rate variability predicts self-reported difficulties in emotion regulation : A focus on different facets of emotion regulation. *Frontiers in Psychology*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00261>
- Williams, D. P., Koenig, J., Carnevali, L., Sgoifo, A., Jarczok, M. N., Sternberg, E. M., & Thayer, J. F. (2019). Heart rate variability and inflammation : A meta-analysis of human studies. *Brain, Behavior, and Immunity*, *80*, 219-226. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.03.009>
- Willman, V. L., Cooper, T., Cian, L. G., & Hanlon, C. R. (1963). Neural Responses Following Autotransplantation of the Canine Heart. *Circulation*, *27*(4), 713-716. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.27.4.713>
- Wilson, A. C., Moss, A., Palermo, T. M., & Fales, J. L. (2014). Parent Pain and Catastrophizing Are Associated With Pain, Somatic Symptoms, and Pain-Related Disability Among Early Adolescents. *Journal of Pediatric Psychology*, *39*(4), 418-426. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jst094>
- Wissel, B. D., Dwivedi, A. K., Gaston, T. E., Rodriguez-Porcel, F. J., Aljaafari, D., Hopp, J. L., Krumholz, A., van der Salm, S. M. A., Andrade, D. M., Borlot, F., Moseley, B. D., Cavitt, J. L., Williams, S., Stone, J., LaFrance, W. C., Szaflarski, J. P., & Espay, A. J. (2016). Which patients with epilepsy are at risk for psychogenic nonepileptic seizures (PNES)? A multicenter case-control study. *Epilepsy & Behavior*, *61*, 180-184. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.05.032>

- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., Mease, P. J., Russell, A. S., Russell, I. J., & Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 46(3), 319-329. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>
- Wolpert, N., Rebollo, I., & Tallon-Baudry, C. (2020). Electrogastrography for psychophysiological research: Practical considerations, analysis pipeline, and normative data in a large sample. *Psychophysiology*, 57(9). <https://doi.org/10.1111/psyp.13599>
- Woodward, E. R. (1987). The history of vagotomy. *The American Journal of Surgery*, 153(1), 9-17. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(87\)90195-4](https://doi.org/10.1016/0002-9610(87)90195-4)
- Woollard, H. H. (1926). *THE INNERVATION OF THE HEART*. 29.
- Woud, M. L., Zhang, X. C., Becker, E. S., Zlomuzica, A., & Margraf, J. (2016). Catastrophizing misinterpretations predict somatoform-related symptoms and new onsets of somatoform disorders. *Journal of Psychosomatic Research*, 81, 31-37. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2015.12.005>
- Wouters, M. M., Balemans, D., Van Wanrooy, S., Dooley, J., Cibert-Goton, V., Alpizar, Y. A., Valdez-Morales, E. E., Nasser, Y., Van Veldhoven, P. P., Vanbrabant, W., Van der Merwe, S., Mols, R., Ghesquière, B., Cirillo, C., Kortekaas, I., Carmeliet, P., Peetermans, W. E., Vermeire, S., Rutgeerts, P., ... Boeckxstaens, G. E. (2016). Histamine Receptor H1-Mediated Sensitization of TRPV1 Mediates Visceral Hypersensitivity and Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, 150(4), 875-887.e9. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.12.034>
- Xing, C., Zhang, Y., & Liang, Y. (Éds.). (2017). *Smart Health: International Conference, ICSH 2016, Haikou, China, December 24-25, 2016, Revised Selected Papers* (Vol. 10219). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-59858-1>
- Yang, T., Roberts, C., Winton-Brown, T., Lloyd, M., Kwan, P., O'Brien, T. J., Velakoulis, D., Rayner, G., & Malpas, C. B. (2023). Childhood trauma in patients with epileptic vs nonepileptic seizures. *Epilepsia*, 64(1), 184-195. <https://doi.org/10.1111/epi.17449>
- Yaribeygi, H., & Sahraei, H. (2018). Physiological/Neurophysiological Mechanisms Involved in the Formation of Stress Responses. *Neurophysiology*, 50(2), 131-139. <https://doi.org/10.1007/s11062-018-9727-1>
- Yasuma, F., & Hayano, J. (2004). Respiratory Sinus Arrhythmia. *Chest*, 125(2), Article 2. <https://doi.org/10.1378/chest.125.2.683>
- Yin, J., & Chen, J. D. Z. (2013). Electrogastrography: Methodology, Validation and Applications. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 19(1), Article 1. <https://doi.org/10.5056/jnm.2013.19.1.5>
- Ying-Chih, C., Yu-Chen, H., & Wei-Lieh, H. (2020). Heart rate variability in patients with somatic symptom disorders and functional somatic syndromes: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 112, 336-344. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.02.007>
- Yon, K., Nettleton, S., Walters, K., Lamahewa, K., & Buszewicz, M. (2015). Junior doctors' experiences of managing patients with medically unexplained symptoms: A qualitative study: Table 1. *BMJ Open*, 5(12), e009593. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009593>
- Yu, B., Funk, M., Hu, J., & Feijs, L. (2017). StressTree: A Metaphorical Visualization for Biofeedback-assisted Stress Management. *Proceedings of the 2017 Conference on Designing Interactive Systems*, 333-337. <https://doi.org/10.1145/3064663.3064729>
- Yu, B., Funk, M., Hu, J., Wang, Q., & Feijs, L. (2018). Biofeedback for Everyday Stress Management: A Systematic Review. *Frontiers in ICT*, 5, 23. <https://doi.org/10.3389/fict.2018.00023>
- Yunus, M. B. (2008). Central Sensitivity Syndromes: A New Paradigm and Group Nosology for Fibromyalgia and Overlapping Conditions, and the Related Issue of Disease versus Illness. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 37(6), 339-352. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2007.09.003>
- Zaccaro, A., Piarulli, A., Laurino, M., Garbella, E., Menicucci, D., Neri, B., & Gemignani, A. (2018). How Breath-Control Can Change Your Life: A Systematic Review on Psycho-Physiological Correlates of Slow Breathing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 353. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00353>
- Zamani, M., Alizadeh-Tabari, S., & Zamani, V. (2019). Systematic review with meta-analysis: The prevalence of anxiety and depression in patients with irritable bowel syndrome. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 50(2), 132-143. <https://doi.org/10.1111/apt.15325>



- Zannas, A. S., & West, A. E. (2014). Epigenetics and the regulation of stress vulnerability and resilience. *Neuroscience*, *264*, 157-170. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.12.003>
- Ziemssen, T., & Siepmann, T. (2019). The Investigation of the Cardiovascular and Sudomotor Autonomic Nervous System—A Review. *Frontiers in Neurology*, *10*, 53. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00053>
- Zijlstra, W. G., & Buursma, A. (1997). Spectrophotometry of Hemoglobin : Absorption Spectra of Bovine Oxyhemoglobin, Deoxyhemoglobin, Carboxyhemoglobin, and Methemoglobin. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, *118*(4), 743-749. [https://doi.org/10.1016/S0305-0491\(97\)00230-7](https://doi.org/10.1016/S0305-0491(97)00230-7)
- Zinbarg, R. E., Revelle, W., Yovel, I., & Li, W. (2005). Cronbach's  $\alpha$ , Revelle's  $\beta$ , and McDonald's  $\omega^2$  : Their relations with each other and two alternative conceptualizations of reliability. *Psychometrika*, *70*(1), 123-133. <https://doi.org/10.1007/s11336-003-0974-7>
- Zou, D., Grote, L., Eder, D. N., Peker, Y., & Hedner, J. (2004). Obstructive Apneic Events Induce Alpha-receptor Mediated Digital Vasoconstriction. *Sleep*, *27*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.3.485>
- Zucker, T. L., Samuelson, K. W., Muench, F., Greenberg, M. A., & Gevirtz, R. N. (2009). The Effects of Respiratory Sinus Arrhythmia Biofeedback on Heart Rate Variability and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms : A Pilot Study. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, *9*.



**ANNEXES**

## Liste des annexes

<b>Annexe I</b>	Qualités psychométriques des questionnaires	280
<b>Annexe II</b>	Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire version B - <u>BVAQ-B</u> , version française (Deborde <i>et al.</i> , 2004)	283
<b>Annexe III</b>	Big Five Inventory-Neuroticisme - <u>BFI-N</u> , version française (Plaisant <i>et al.</i> , 2005)	285
<b>Annexe IV</b>	Trait Anxiety Inventory – <u>STAI Y-B</u> , version française (Bruchon-Schweitzer & Paulhan, 1993)	286
<b>Annexe V</b>	<u>Brief Cope</u> , version trait, version française (Muller & Spitz, 2003)	287
<b>Annexe VI</b>	Social Support Questionnaire - <u>SSQ6</u> , version française (Bruchon-Schweitzer <i>et al.</i> , 2003)	288
<b>Annexe VII</b>	Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness version 2 - <u>MAIA-2</u> (Mehling <i>et al.</i> , 2018)	290
<b>Annexe VIII</b>	Life Experiences Survey – <u>LES</u> (Sarason <i>et al.</i> , 1978)	294
<b>Annexe IX</b>	Daily Hassles Scale – <u>DHS</u> (Kanner <i>et al.</i> , 1981)	298
<b>Annexe X</b>	Childhood Trauma Questionnaire-Short Form – <u>CTQ</u> , version française (Paquette <i>et al.</i> , 2004)	301
<b>Annexe XI</b>	Positive And Negative Affect Schedule – <u>PANAS</u> , version française (Caci & Baylé, 2007)	303
<b>Annexe XII</b>	State Anxiety Inventory – <u>STAI Y-A</u> , version française (Bruchon-Schweitzer & Paulhan, 1993)	305
<b>Annexe XIII</b>	Perceived-stress scale – <u>PSS</u> , version française (Bellinghausen <i>et al.</i> , 2009)	306
<b>Annexe XIV</b>	Echelles visuelles numériques de stress perçu – <u>EVA</u>	307
<b>Annexe XV</b>	Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale - <u>CES-D</u> , version française (Fuhrer & Rouillon, 1989)	309
<b>Annexe XVI</b>	Satisfaction With Life Scale – <u>SWLS</u> , version française (Blais <i>et al.</i> , 1989)	310
<b>Annexe XVII</b>	Coping Flexibility Scale – <u>CFS</u> (T. Kato, 2012)	311
<b>Annexe XVIII</b>	Échelle visuelle numérique - <u>EVN</u>	312
<b>Annexe XIX</b>	Illness Cognition Questionnaire for chronic disease - <u>ICQ-18</u> (Evers <i>et al.</i> , 2001)	313
<b>Annexe XX</b>	Note d'information sur les objectifs et le déroulement de l'étude remis aux participants ainsi que le formulaire de consentement (tâche de charge mentale)	315
<b>Annexe XXI</b>	Note d'information sur les objectifs et le déroulement de l'étude remis aux participants ainsi que le formulaire de consentement (protocole Biofeesomato)	318

---

<b>Annexe XXII</b>	Note d'information sur les objectifs et le déroulement de l'étude remis aux participants ainsi que le formulaire de consentement (protocole Biofeesains)	327
<b>Annexe XXIII</b>	Consignes remises aux participants	330
<b>Annexe XXIV</b>	Guide de la pratique pour le VFC-BFB	331
<b>Annexe XXV</b>	Guide de la pratique pour le pseudo VFC-BFB	335

## Annexe I

Qualités psychométriques des questionnaires de type « état » (protocole Biofeesomato)

	$\omega_t$ de McDonald			$\alpha$ de Cronbach		
	T1	T2	T3	T1	T2	T3
<b>PANAS</b>						
<i>Affectivité positive</i>	.86	.86	.89	.78	.79	.84
<i>Affectivité négative</i>	.94	.93	.93	.90	.89	.88
<b>PSS</b>						
<i>Détresse perçue</i>	.88	.90	.93	.78	.83	.87
<i>Capacité perçue</i>	.81	.80	.89	.75	.68	.78
<b>STAI Y-A</b>	.96	.95	.96	.94	.92	.94
<b>CES-D</b>	.94	.95	.94	.91	.92	.91
<b>SWLS</b>	.92	.93	.91	.88	.90	.87
<b>CFS</b>	.93	.91	.91	.89	.86	.85
<b>ICQ-18</b>						
<i>Impuissance</i>	.92	.94	.94	.88	.91	.87
<i>Acceptation</i>	.82	.89	.91	.62	.82	.86
<i>Bénéfices perçus</i>	.90	.90	.95	.79	.83	.88

Note. Un oméga  $>.65$  reflète une validité acceptable et  $>.80$  une validité forte (Kalkbrenner, 2021). Un alpha  $>.70$  reflète une validité acceptable et  $>.85$  une validité forte (Kalkbrenner, 2021). Les qualités psychométriques de chaque questionnaire ont été mesurées sur l'échantillon final analysable (N = 29).

*Qualités psychométriques des questionnaires de type « état » (protocole Biofeesains)*

	$\omega_t$ de McDonald			$\alpha$ de Cronbach		
	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T3</i>
<b>PANAS</b>						
<i>Affectivité positive</i>	.90	.91	.94	.84	.88	.91
<i>Affectivité négative</i>	.91	.88	.87	.85	.82	.77
<b>PSS</b>						
<i>Détresse perçue</i>	.89	.92	.92	.84	.86	.85
<i>Capacité perçue</i>	.77	.78	.88	.72	.73	.82
<b>STAI Y-A</b>	.90	.96	.94	.88	.94	.92
<b>CES-D</b>	.95	.94	.95	.94	.91	.93
<b>SWLS</b>	.92	.93	.94	.87	.91	.92
<b>CFS</b>	.90	.87	.92	.81	.77	.87

*Note.* Un oméga  $>.65$  reflète une validité acceptable et  $>.80$  une validité forte (Kalkbrenner, 2021). Un alpha  $>.70$  reflète une validité acceptable et  $>.85$  une validité forte (Kalkbrenner, 2021). Les qualités psychométriques de chaque questionnaire ont été mesurées sur l'échantillon final analysable (N = 47).

## Qualités psychométriques des questionnaires de type « trait »

	$\omega_t$ de McDonald	$\alpha$ de Cronbach
<b>BVAQ-B</b>		
<i>Score cognitif</i>	.80	.73
<i>Score affectif</i>	.76	.66
<b>BFI-N</b>	.93	.90
<b>STAI Y-B</b>	.94	.93
<b>Brief Cope</b>		
<i>Style évitement</i>	.83	.69
<i>Style réévaluation cognitive</i>	.89	.81
<i>Style résolution de problème</i>	.83	.79
<i>Style recherche soutien social</i>	.89	.71
<i>Style distraction</i>	.76	.56
<b>SSQ6</b>		
<i>Disponibilité</i>	.96	.94
<i>Satisfaction</i>	.92	.89
<b>MAIA-2</b>		
<i>Prise de conscience</i>	.69	.60
<i>Distraction</i>	.90	.79
<i>Inquiétude</i>	.88	.80
<i>Régulation attentionnelle</i>	.91	.87
<i>Conscience émotionnelle</i>	.87	.82
<i>Autorégulation</i>	.90	.86
<i>Ecoute du corps</i>	.91	.91
<i>Confiance</i>	.88	.87
<b>LES</b>		
<i>Impact total</i>	.73	.70
<b>DHS</b>	.98	.97
<b>CTQ</b>		
<i>Abus physique</i>	.88	.80
<i>Abus sexuel</i>	.97	.91
<i>Abus émotionnel</i>	.86	.83
<i>Négligence physique</i>	.82	.74
<i>Négligence émotionnelle</i>	.92	.87
<i>Déni, minimisation</i>	.88	.88

Note. Un oméga  $>.65$  reflète une validité acceptable et  $>.80$  une validité forte (Kalkbrenner, 2021). Un alpha  $>.70$  reflète une validité acceptable et  $>.85$  une validité forte (Kalkbrenner, 2021). Les qualités psychométriques de chaque questionnaire ont été mesurées sur l'échantillon final analysable (N = 76).



## Annexe II

*Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire version B - BVAQ-B, version française (Deborde et al., 2004)*

BVAQ (Deborde <i>et al.</i> , 2004)	1	2	3	4	5
<b>Instructions</b> - Indiquez à quel point vous êtes en Désaccord ou en Accord avec chacune des affirmations qui suivent. Vous n'utiliserez le milieu de l'échelle que s'il vous est tout à fait impossible de porter un jugement sur votre manière de réagir.  Répondez à toutes les questions sans exception. Entourez le chiffre correspondant à votre réponse dans la case de droite.	Désaccord complet	Désaccord relatif	Ni accord Ni désaccord	Accord relatif	Accord complet
1. On me dit souvent que je dois parler davantage de mes sentiments.	1	2	3	4	5
2. Il m'arrive rarement de me laisser aller à mon imagination.	1	2	3	4	5
3. Je ne sais pas ce qui se passe au fond de moi-même.	1	2	3	4	5
4. Même lorsque les autres se passionnent pour quelque chose, je demeure indifférent(e).	1	2	3	4	5
5. Il n'y a pas grand-chose à comprendre aux émotions.	1	2	3	4	5
6. Quand je suis bouleversé(e) par quelque chose, je parle aux autres de ce que je ressens.	1	2	3	4	5
7. J'aime imaginer des histoires folles et pleines de fantaisie.	1	2	3	4	5
8. Quand je me sens moche, je sais si j'ai peur, ou bien si je suis sombre, ou bien si je suis triste.	1	2	3	4	5
9. Il m'arrive souvent d'être bouleversé(e) par des événements inattendus.	1	2	3	4	5
30. Je trouve que l'on doit rester en contact avec ses sentiments.	1	2	3	4	5
11. Je sais exprimer mes sentiments verbalement.	1	2	3	4	5
12. Rêvasser à des affaires ou événements irréels, c'est perdre son temps.	1	2	3	4	5
13. Quand j'en ai marre de moi-même, je n'arrive pas à savoir si je suis triste, ou bien si j'ai peur, ou bien si je suis malheureux(se).	1	2	3	4	5
14. J'accepte les déceptions sans émotion.	1	2	3	4	5
15. Je trouve curieux que les autres analysent si souvent leurs émotions.	1	2	3	4	5
16. Quand je parle aux gens, c'est plutôt de mes activités quotidiennes que de mes sentiments.	1	2	3	4	5

17. Quand j'ai peu à faire, je passe du temps à rêvasser.	1	2	3	4	5
18. Quand je suis d'une humeur radieuse, je sais si je suis enthousiaste, ou bien gai(e), ou bien fou(folle) de joie.	1	2	3	4	5
19. Quand je vois quelqu'un pleurer avec abondance, je sens la tristesse m'envahir.	1	2	3	4	5
20. Quand je suis tendu(e), j'ai besoin de savoir avec précision d'où me vient cette sensation.	1	2	3	4	5

## Annexe III

*Big Five Inventory-Neuroticisme - BFI-N, version française (Plaisant et al., 2005)*

**Instructions:**

*Vous allez trouver un certain nombre de qualificatifs qui peuvent ou non s'appliquer à vous.*

*Par exemple, acceptez-vous d'être quelqu'un qui aime passer du temps avec les autres?*

*Ecrivez devant chaque affirmation le chiffre indiquant combien vous approuvez ou désapprouvez l'affirmation :*

- 1 désapprouve fortement
- 2 désapprouve un peu
- 3 n'approuve ni ne désapprouve
- 4 approuve un peu
- 5 approuve fortement

Je me vois comme quelqu'un qui ....

1. \_\_\_ est bavard
2. \_\_\_ a tendance à critiquer les autres
3. \_\_\_ travaille consciencieusement
4. \_\_\_ est déprimé, cafardeux
5. \_\_\_ est créatif, plein d'idées originales
6. \_\_\_ est réservé
7. \_\_\_ est serviable et n'est pas égoïste avec les autres
8. \_\_\_ peut être parfois négligent
9. \_\_\_ est "relaxe", détendu, gère bien les stress
10. \_\_\_ s'intéresse à de nombreux sujets
11. \_\_\_ est plein d'énergie
12. \_\_\_ commence facilement à se disputer avec les autres
13. \_\_\_ est fiable dans son travail
14. \_\_\_ peut être angoissé
15. \_\_\_ est ingénieux, une grosse tête
16. \_\_\_ communique beaucoup d'enthousiasme
17. \_\_\_ est indulgent de nature
18. \_\_\_ a tendance à être désorganisé
19. \_\_\_ se tourmente beaucoup
20. \_\_\_ a une grande imagination
21. \_\_\_ a tendance à être silencieux
22. \_\_\_ fait généralement confiance aux autres
23. \_\_\_ a tendance à être paresseux
24. \_\_\_ est quelqu'un de tempéré, pas facilement troublé
25. \_\_\_ est inventif
26. \_\_\_ a une forte personnalité, s'exprime avec assurance
27. \_\_\_ est parfois dédaigneux, méprisant
28. \_\_\_ persévère jusqu'à ce que sa tâche soit finie
29. \_\_\_ peut être lunatique d'humeur changeante
30. \_\_\_ apprécie les activités artistiques et esthétiques
31. \_\_\_ est quelquefois timide, inhibé
32. \_\_\_ est prévenant et gentil avec presque tout le monde
33. \_\_\_ est efficace dans son travail
34. \_\_\_ reste calme dans les situations angoissantes
35. \_\_\_ préfère un travail simple et routinier
36. \_\_\_ est sociable, extraverti
37. \_\_\_ est parfois impoli avec les autres
38. \_\_\_ fait des projets et les poursuit
39. \_\_\_ est facilement anxieux

## Annexe IV

Trait Anxiety Inventory – *STAI Y-B*, version française (Bruchon-Schweitzer & Paulhan, 1993)

N° : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez attentivement chaque phrase, puis marquez d'une croix, parmi les 4 points à droite, celui qui correspond le mieux à ce que vous ressentez GÉNÉRALEMENT. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions, et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos **sentiments habituels**.

	Presque jamais	Parfois	Souvent	Presque toujours
21/ Je me sens de bonne humeur, aimable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22/ Je me sens nerveux(nerveuse) et agité(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23/ Je me sens content(e) de moi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24/ Je voudrais être aussi heureux(e) que les autres semblent l'être.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25/ J'ai un sentiment d'échec.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26/ Je me sens reposé(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27/ J'ai tout mon sang froid.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28/ J'ai l'impression que les difficultés s'accroissent à un tel point que je ne peux plus les surmonter.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29/ Je m'inquiète à propos de choses sans importance.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30/ Je suis heureux(se).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31/ J'ai des pensées qui me perturbent.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32/ Je manque de confiance en moi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33/ Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34/ Je prends facilement des décisions.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35/ Je me sens incompetent(e), pas à la hauteur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36/ Je suis satisfait (e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37/ Des idées sans importance trottant dans ma tête me dérangent.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
38/ Je prends les déceptions tellement à cœur que je les oublie difficilement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39/ Je suis une personne posée, solide, stable.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
40/ Je deviens tendu(e) et agité(e) quand je réfléchis à mes soucis.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Annexe V

*Brief Cope, version trait, version française (Muller & Spitz, 2003)*

#### 4.4. Stratégies d'adaptation : Brief COPE

**Consigne :** Les propositions qui suivent traitent des moyens que vous avez de faire face au stress dans votre vie quotidienne. Il existe de nombreuses façons d'aborder les problèmes.

Parmi les propositions qui suivent, quelles sont celles qui vous correspondent le mieux ? A quelle fréquence les utilisez-vous ? Répondez en fonction de vous sans vous soucier de ce qu'auraient répondu d'autres personnes à votre place.

Mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse parmi les quatre choix proposés :

Pas du tout – De temps en temps – Souvent – Toujours

	Pas du tout		Toujours	
1. Je me tourne vers le travail ou d'autres activités pour me changer les idées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. J'agis pour essayer d'améliorer la situation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Je me dis que ce n'est pas réel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Je consomme de l'alcool ou d'autres substances pour me sentir mieux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Je recherche un soutien émotionnel de la part des autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Je renonce à essayer de résoudre la situation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. J'essaie de trouver un réconfort dans ma religion ou des croyances Spirituelles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. J'accepte la réalité de ma nouvelle situation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. J'évacue mes sentiments déplaisants en en parlant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Je recherche de l'aide et le conseil d'autres personnes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. J'essaie de voir la situation sous un jour plus positif	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Je me critique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. J'essaie d'élaborer une stratégie à propos de ce qu'il y a à faire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Je recherche le soutien et la compréhension de quelqu'un	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. J'abandonne l'espoir de faire face	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Je prends la situation avec humour	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Je fais quelque chose pour moins y penser (comme aller au cinéma, regarder la télévision, lire, rêver éveillé, dormir ou faire les magasins)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. J'exprime mes sentiments négatifs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. J'essaie d'avoir des conseils ou de l'aide d'autres personnes à propos de ce qu'il faut faire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Je concentre mes efforts pour résoudre la situation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Je refuse de croire que ça m'arrive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Je consomme de l'alcool ou d'autres substances pour m'aider à traverser la situation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. J'apprends à vivre dans ma nouvelle situation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Je me concentre sur les étapes à suivre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Je me reproche les choses qui m'arrivent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Je recherche les aspects positifs dans ce qui m'arrive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Je prie ou je médite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Je m'amuse de la situation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Annexe VI

*Social Support Questionnaire - SSQ6, version française (Bruchon-Schweitzer et al., 2003)*

## ANNEXE 1

**Le SSQ6 (Social Support Questionnaire) de I.G.  
Sarason et al., version abrégée, 1987).**

Bruchon-Schweitzer, M., Rascle, N., Gelie, F.C., Fortier, C., Sifakis, Y., & Constant, A. (2003). Le questionnaire de soutien social de Sarason (SSQ6). Une adaptation française.

**Instructions:**

Les questions suivantes concernent les personnes de votre environnement qui vous procurent une aide ou un soutien. Chaque question est en deux parties :

**Dans un premier temps**, énumérez toutes les personnes (à l'exception de vous-même) en qui vous pouvez compter pour une aide ou un soutien dans la situation décrite. Donnez les initiales de la personne et le lien que vous avez avec elle (voir exemple). A chaque numéro doit correspondre une seule personne.

**Dans un second temps**, entourez la réponse correspondant à votre degré de satisfaction par rapport au soutien obtenu.

Si pour une question, vous ne recevez pas de soutien, utilisez le terme "aucune personne" mais évaluez tout de même votre degré de satisfaction. Ne citez pas plus de neuf personnes par question.

Merci de répondre de votre mieux à toutes les questions.

Vos réponses resteront confidentielles.

**1-Quelles sont les personnes disponibles en qui vous pouvez réellement compter quand vous avez besoin d'aide? (N1)**

Aucune personne	1)	4)	7)
	2)	5)	8)
	3)	6)	9)

Quel est votre degré de satisfaction par rapport au soutien obtenu? (S2)

1. Très insatisfait	2. Insatisfait	3. Plutôt insatisfait	4. Plutôt satisfait	5. Satisfait	6. Très satisfait
---------------------	----------------	-----------------------	---------------------	--------------	-------------------

**2-En qui pouvez-vous réellement compter pour vous aider à vous sentir plus détendu lorsque vous êtes sous pression ou crispé? (N2)**

Aucune personne	1)	4)	7)
	2)	5)	8)
	3)	6)	9)

Quel est votre degré de satisfaction par rapport au soutien obtenu? (S2)

1. Très insatisfait	2. Insatisfait	3. Plutôt insatisfait	4. Plutôt satisfait	5. Satisfait	6. Très satisfait
---------------------	----------------	-----------------------	---------------------	--------------	-------------------

**3-Qui vous accepte tel que vous êtes, c'est-à-dire avec vos bons et mauvais côtés? (N3)**

Aucune personne	1)	4)	7)
	2)	5)	8)
	3)	6)	9)

Quel est votre degré de satisfaction par rapport au soutien obtenu? (S3)

1. Très insatisfait	2. Insatisfait	3. Plutôt insatisfait	4. Plutôt satisfait	5. Satisfait	6. Très satisfait
---------------------	----------------	-----------------------	---------------------	--------------	-------------------

**4. En qui pouvez-vous réellement compter pour s'occuper de vous quoiqu'il arrive? (N4)**

Aucune personne	1)	4)	7)
	2)	5)	8)
	3)	6)	9)

Quel est votre degré de satisfaction par rapport au soutien obtenu? (S4)

1. Très insatisfait	2. Insatisfait	3. Plutôt insatisfait	4. Plutôt satisfait	5. Satisfait	6. Très satisfait
---------------------	----------------	-----------------------	---------------------	--------------	-------------------

**5-En qui pouvez-vous réellement compter pour vous aider à vous sentir mieux quand il vous arrive de broyer du noir? (N5)**

Aucune personne	1)	4)	7)
	2)	5)	8)
	3)	6)	9)

Quel est votre degré de satisfaction par rapport au soutien obtenu? (S5)

1. Très insatisfait	2. Insatisfait	3. Plutôt insatisfait	4. Plutôt satisfait	5. Satisfait	6. Très satisfait
---------------------	----------------	-----------------------	---------------------	--------------	-------------------

**6-En qui pouvez-vous réellement compter pour vous consoler quand vous êtes bouleversé? (N6)**

Aucune personne	1)	4)	7)
	2)	5)	8)
	3)	6)	9)

Quel est votre degré de satisfaction par rapport au soutien obtenu? (S6)

1. Très insatisfait	2. Insatisfait	3. Plutôt insatisfait	4. Plutôt satisfait	5. Satisfait	6. Très satisfait
---------------------	----------------	-----------------------	---------------------	--------------	-------------------



## Annexe VII

*Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness version 2 - MAIA-2 (Mehling et al., 2018)*

### Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness Version 2 (MAIA-2) (2018)

Évaluation multidimensionnelle de la conscience intéroceptive (version 2)  
Autorisation et droits d'auteur

Bien que l'enquête MAIA soit protégée par des droits d'auteur, elle est disponible gratuitement et aucune autorisation écrite n'est requise pour son utilisation. Cela suppose l'accord avec ce qui suit comme conséquence de l'utilisation d'une enquête MAIA :

- Veuillez-vous référer à l'enquête en utilisant son nom complet - Évaluation multidimensionnelle de la conscience intéroceptive - et fournir la citation appropriée.
- Des modifications peuvent être apportées sans notre autorisation écrite. Cependant, veuillez clairement identifier toute modification dans toute publication comme ayant été faite par les utilisateurs. Si vous modifiez l'enquête, veuillez-nous le faire savoir pour nos dossiers.
- Nous recommandons d'inclure des sous-échelles entières lors de la sélection des éléments de l'enquête MAIA afin de conserver les caractéristiques psychométriques de ces sous-échelles (plutôt que de sélectionner des éléments de sous-échelles).
- Si vous traduisez l'enquête MAIA dans une autre langue, veuillez-nous en envoyer une copie pour nos dossiers.
- Si d'autres enquêteurs sont intéressés à obtenir l'enquête, veuillez les renvoyer au document source (PLoS- ONE 2012, et [www.osher.ucsf.edu/maia/](http://www.osher.ucsf.edu/maia/)) pour vous assurer qu'ils obtiennent la version la plus récente et les instructions de notation

#### Instructions pour la notation

Prenez la moyenne des éléments de chaque échelle.

**Note : (R) : inverser la note (5 - x) des items 5, 6, 7, 8, 9 et 10 pour "pas gênant" et des items 11, 12 et 15 pour "pas inquiétant".**

1. **Prise de conscience** : Conscience de sensations corporelles inconfortables, confortables et neutres  
 $Q1 + Q2 + Q3 + Q4 / 4 =$
2. **Distraction** : Tendance à ne pas ignorer ou à ne pas se distraire par rapport aux sensations de douleur ou d'inconfort  
 $Q5(R) + Q6(R) + Q7(R) + Q8(R) + Q9(R) + Q10(R) / 6 =$
3. **Inquiétude** : Tendance à ne pas s'inquiéter ou à ne pas éprouver de détresse émotionnelle par rapport à des sensations de douleur ou d'inconfort  
 $Q11(R) + Q12(R) + Q13 + Q14 + Q15 (R) / 5 =$
4. **Régulation attentionnelle** : Capacité à maintenir et à contrôler l'attention portée aux sensations corporelles  
 $Q16 + Q17 + Q18 + Q19 + Q20 + Q21 + Q22 / 7 =$
5. **Conscience émotionnelle** : Conscience du lien entre les sensations corporelles et les états émotionnels  
 $Q23 + Q24 + Q25 + Q26 + Q27 / 5 =$
6. **Autorégulation** : Capacité à réguler la détresse par l'attention portée aux sensations corporelles  
 $Q28 + Q29 + Q30 + Q31 / 4 =$
7. **Écoute du corps** : Écoute active du corps pour une meilleure compréhension de l'état interne  
 $Q32 + Q33 + Q34 / 3 =$
8. **Confiance** : Confiance et sûreté dans les expériences corporelles  
 $Q35 + Q36 + Q37 / 3 =$

Vous trouverez ci-dessous une liste de situations. Veuillez indiquer à quel point chaque situation s'applique généralement à vous dans votre vie quotidienne. Entourez vos réponses correspondantes.

	Jamais					Toujours
1. Lorsque je suis tendu(e), je perçois où la tension est localisée dans mon corps.	0	1	2	3	4	5
2. Lorsque je me sens inconfortable dans mon corps, je le remarque.	0	1	2	3	4	5
3. Je remarque les parties de mon corps où je suis à l'aise.	0	1	2	3	4	5
4. Je perçois les changements dans ma respiration, par exemple lorsqu'elle ralentit ou accélère.	0	1	2	3	4	5
5. J'ignore les tensions ou gênes physiques jusqu'au moment où ils deviennent vraiment sévères.	0	1	2	3	4	5
6. Je me détache des sensations d'inconfort.	0	1	2	3	4	5
7. Lorsque je ressens de la douleur ou de l'inconfort, je m'efforce de les surmonter.	0	1	2	3	4	5
8. J'essaie d'ignorer la douleur.	0	1	2	3	4	5
9. Je repousse les sentiments d'inconfort en me concentrant sur autre chose.	0	1	2	3	4	5
10. Lorsque je ressens des sensations corporelles désagréables, je m'occupe à autre chose pour essayer de ne pas les ressentir.	0	1	2	3	4	5
11. Lorsque je ressens une douleur physique, je deviens contrarié(e).	0	1	2	3	4	5
12. Je m'inquiète que quelque chose n'aille pas lorsque je ressens le moindre inconfort.	0	1	2	3	4	5
13. Je peux ressentir une sensation corporelle désagréable sans que cela ne m'inquiète.	0	1	2	3	4	5
14. Je peux rester calme et ne pas m'inquiéter lorsque je ressens de l'inconfort ou de la douleur.	0	1	2	3	4	5
15. Quand je suis gêné(e) ou que je ressens une douleur, je n'arrive pas à penser à autre chose.	0	1	2	3	4	5
16. Je peux prêter attention à ma respiration sans être distrait par les choses qui arrivent autour de moi.	0	1	2	3	4	5

17. Je peux rester attentif(ve) à mes sensations corporelles internes même lorsqu'il se passe beaucoup de choses autour de moi.	0	1	2	3	4	5
18. Lorsque je parle avec quelqu'un, je peux porter attention à ma posture.	0	1	2	3	4	5
19. Je peux rediriger mon attention sur mon corps si je suis distrait(e).	0	1	2	3	4	5
20. Je peux détourner mon attention de mes pensées pour la tourner vers mes sensations corporelles.	0	1	2	3	4	5
21. Je peux conserver l'attention portée sur l'ensemble de mon corps même lorsqu'une partie de moi-même éprouve de la douleur ou de l'inconfort.	0	1	2	3	4	5
22. Je suis capable de focaliser consciemment mes pensées sur l'intégralité de mon corps.	0	1	2	3	4	5
23. Je perçois comment mon corps change lorsque je suis en colère.	0	1	2	3	4	5
24. Lorsque quelque chose ne va pas dans ma vie, je peux le ressentir dans mon corps.	0	1	2	3	4	5
25. Je remarque que mon corps se sent différent après une expérience apaisante.	0	1	2	3	4	5
26. Je remarque que ma respiration devient libre et facile quand je suis dans une situation confortable.	0	1	2	3	4	5
27. Je perçois comment mon corps change lorsque je me sens heureux / joyeux.	0	1	2	3	4	5
28. Lorsque je me sens bouleversé(e), je peux trouver du calme en moi.	0	1	2	3	4	5
29. Lorsque je prends conscience de mon corps, je ressens une sensation de calme.	0	1	2	3	4	5
30. Je peux utiliser ma respiration pour réduire la tension.	0	1	2	3	4	5

31. Lorsque je suis pris(e) dans mes pensées, je peux calmer mon esprit en me concentrant sur mon corps / sur ma respiration.	0	1	2	3	4	5
32. J'écoute les informations de mon corps à propos de mon état émotionnel.	0	1	2	3	4	5
33. Lorsque je suis bouleversé(e), je prends le temps d'explorer comment mon corps se sent.	0	1	2	3	4	5
34. J'écoute mon corps afin de m'informer sur ce que je dois faire.	0	1	2	3	4	5
35. Je suis chez moi dans mon corps.	0	1	2	3	4	5
36. Je sens que mon corps est un endroit sûr.	0	1	2	3	4	5
37. Je fais confiance à mes sensations corporelles.	0	1	2	3	4	5









Veillez noter ci dessous si d'autre(s) expérience(s) ont eu un impact sur votre vie adulte.

Indiquer son impact ("extrêmement négatif", "modérément négatif", "un peu négatif", "sans impact", "un peu positif", "modérément positif", "extrêmement positif").

Si aucune autre expérience n'a eu un impact sur votre vie, veuillez passer directement à la page suivante.

Expérience 1

Expérience 2

Expérience 3

**Annexe IX**

*Daily Hassles Scale – DHS (Kanner et al., 1981)*

**L'ECHELLE DES TRACAS**

**Indications :** Les tracasseries quotidiennes sont souvent irritantes et peuvent être plus ou moins dérangeantes et supportables. Ils peuvent être plus ou moins fréquents.

Vous trouverez ci-dessous une liste de situations pouvant causer des tracasseries. Tout d'abord, entourez les tracasseries que vous avez rencontrées au cours du dernier mois. Ensuite, indiquez en entourant 1, 2 ou 3, à quel point chaque item entouré et rencontré au cours du dernier mois, a été GRAVE. Si une situation pouvant causer des tracasseries ne s'est pas produite au cours du dernier mois, passez à la suivante et NE l'entourez PAS.

	Peu grave	Modérément grave	Extrêmement grave
1. Egarer ou perdre quelque chose	1	2	3
2. Voisins gênants	1	2	3
3. Obligations sociales	1	2	3
4. Fumeurs irrespectueux, qui manquent d'égards vis-à-vis d'autrui (ex : vous êtes à un arrêt de bus et quelqu'un fume tout prêt de vous sans faire attention)	1	2	3
5. Pensées envahissantes à propos de l'avenir	1	2	3
6. Pensées sur la mort	1	2	3
7. Santé d'un membre de la famille	1	2	3
8. Pas assez d'argent pour les vêtements	1	2	3
9. Pas assez d'argent pour le logement	1	2	3
10. Préoccupations concernant les dettes	1	2	3
11. Préoccupations concernant l'obtention d'un crédit	1	2	3
12. Préoccupations concernant l'argent pour les urgences	1	2	3
13. Quelqu'un vous doit de l'argent	1	2	3
14. Responsabilité financière d'une personne qui ne vit pas avec vous	1	2	3
15. Réduire la consommation d'électricité, d'eau, etc.	1	2	3
16. Fumer trop	1	2	3
17. Consommation d'alcool	1	2	3
18. Consommation personnelle de drogues	1	2	3
19. Trop de responsabilités	1	2	3
20. Décisions à propos d'avoir des enfants	1	2	3
21. Membres non familiaux vivant dans votre maison	1	2	3
22. Soins aux animaux de compagnie	1	2	3
23. Planification des repas	1	2	3
24. Préoccupations par le sens de la vie	1	2	3
25. Difficultés à se détendre	1	2	3
26. Difficultés à prendre des décisions	1	2	3
27. Problèmes d'entente avec les collègues de travail	1	2	3
28. Les clients vous donnent du fil à retordre	1	2	3
29. Entretien de la maison (à l'intérieur)	1	2	3
30. Préoccupations concernant la sécurité de l'emploi	1	2	3
31. Préoccupations concernant la retraite	1	2	3
32. Chômage ou arrêt de travail	1	2	3

33. Ne pas aimer les tâches professionnelles actuelles	1	2	3
34. Ne pas aimer les collègues de travail	1	2	3
35. Pas assez d'argent pour les produits de première nécessité	1	2	3
36. Pas assez d'argent pour la nourriture	1	2	3
37. Trop d'interruptions	1	2	3
38. Visite(s) inattendue(s)	1	2	3
39. Trop de temps libre	1	2	3
40. Devoir attendre	1	2	3
41. Préoccupations concernant les accidents	1	2	3
42. Être seul	1	2	3
43. Pas assez d'argent pour les soins médicaux	1	2	3
44. Peur de la confrontation	1	2	3
45. Sécurité financière	1	2	3
46. Erreurs pratiques stupides	1	2	3
47. Incapacité à s'exprimer	1	2	3
48. Maladie physique	1	2	3
49. Les effets secondaires des médicaments	1	2	3
50. Préoccupations concernant les traitements médicaux	1	2	3
51. Apparence physique	1	2	3
52. Peur du rejet	1	2	3
53. Difficulté à tomber enceinte	1	2	3
54. Difficultés sexuelles résultantes de problèmes physiques	1	2	3
55. Difficultés sexuelles autres que celles résultantes de problèmes physiques	1	2	3
56. Préoccupations concernant la santé en général	1	2	3
57. Ne pas voir assez de gens	1	2	3
58. Amis ou proches trop éloignés	1	2	3
59. Préparation des repas	1	2	3
60. Perte de temps	1	2	3
61. Entretien de la voiture	1	2	3
62. Remplir des formulaires	1	2	3
63. Détérioration du quartier	1	2	3
64. Financement de l'éducation des enfants	1	2	3
65. Problèmes avec les employés	1	2	3
66. Problèmes au travail dus au fait d'être une femme ou un homme			
67. Diminution des capacités physiques	1	2	3
68. Être exploité(e)	1	2	3
69. Préoccupations concernant la santé physique	1	2	3
70. Hausse des prix des biens communs	1	2	3
71. Ne pas se reposer suffisamment	1	2	3
72. Le manque de sommeil	1	2	3
73. Problèmes liés au vieillissement des parents	1	2	3
74. Problèmes avec vos enfants	1	2	3
75. Problèmes avec des personnes plus jeunes que vous	1	2	3
76. Problèmes avec votre compagne / compagnon	1	2	3
77. Difficultés à voir ou à entendre	1	2	3
78. Surchargé(e) de responsabilités familiales	1	2	3
79. Trop de choses à faire	1	2	3
80. Un travail sans challenge	1	2	3

81. Inquiétude(s) à propos de l'atteinte d'exigences élevées (de comment être à la hauteur)	1	2	3
82. Transactions financières avec des amis ou des connaissances	1	2	3
83. Insatisfactions professionnelles	1	2	3
84. Inquiétudes quant aux décisions de changement d'emploi	1	2	3
85. Difficultés de lecture, d'écriture ou d'orthographe	1	2	3
86. Trop de réunions	1	2	3
87. Problèmes liés au divorce ou à la séparation	1	2	3
88. Problèmes de compétences arithmétiques	1	2	3
89. Commérages	1	2	3
90. Problèmes juridiques	1	2	3
91. Préoccupations concernant le poids	1	2	3
92. Pas assez de temps pour faire les choses que vous devez faire	1	2	3
93. Télévision	1	2	3
94. Pas assez d'énergie personnelle	1	2	3
95. Préoccupations concernant les conflits internes	1	2	3
96. Sentiment de conflit sur ce qu'il faut faire	1	2	3
97. Regrets sur les décisions passées	1	2	3
98. Problèmes menstruels (règles)	1	2	3
99. La météo	1	2	3
100. Cauchemars	1	2	3
101. Préoccupations concernant l'avenir	1	2	3
102. Problèmes liés au patron ou au superviseur	1	2	3
103. Difficultés avec les amis	1	2	3
104. Pas assez de temps pour la famille	1	2	3
105. Problèmes de transports	1	2	3
106. Pas assez d'argent pour les transports	1	2	3
107. Pas assez d'argent pour le divertissement et les loisirs	1	2	3
108. Achats	1	2	3
109. Préjugés et discrimination d'autrui	1	2	3
110. Propriété, investissements ou impôts	1	2	3
111. Pas assez de temps pour se divertir et pour les loisirs	1	2	3
112. Entretien de la maison (extérieurs) et du terrain	1	2	3
113. Préoccupations concernant l'actualité	1	2	3
114. Bruit	1	2	3
115. Criminalité	1	2	3
116. Trafic	1	2	3
117. Pollution	1	2	3
AVONS-NOUS MANQUE UN DE VOS TRACAS ? SI OUI, NOTEZ-LES CI-DESSOUS :			
118.	1	2	3

## Annexe X

Childhood Trauma Questionnaire-Short Form – *CTQ*, version française (Paquette et al., 2004)

*Les énoncés suivants concernent vos expériences vécues lors de votre enfance et de votre adolescence. Elles sont toutes de nature personnelle, intime, essayez d'y répondre le plus honnêtement possible. Pour chaque énoncé, cochez le choix de réponse qui décrit le mieux comment vous vous sentez. Si vous choisissez de changer votre réponse, mettre un X et encerclez votre nouveau choix.*

Quand j'étais jeune :	Jamais vrai	Raremen t vrai	Quelque s fois vrai	Souvent vrai	Très souvent vrai
1. Je n'avais pas suffisamment à manger.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Je savais qu'il y avait quelqu'un pour prendre soin de moi et me protéger.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Des membres de ma famille me traitaient de « stupide », « paresseux(se) », « laid(e) » ou d'autres noms semblables.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Mes parents étaient trop saouls ou trop « gelés » pour prendre soin de la famille.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Il y avait quelqu'un dans ma famille qui m'aidait à sentir que j'étais important ou spécial.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Je devais porter des vêtements sales.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Je me sentais aimé(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Je pensais que mes parents souhaitaient que je ne sois jamais né(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. J'ai été frappé(e) tellement fort par un membre de la famille que j'ai dû voir un médecin ou aller à l'hôpital.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Il n'y avait rien que je voulais changer concernant ma famille.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Des membres de ma famille me frappaient si fort que cela laissait des bleus ou des marques.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. J'étais puni(e) avec une ceinture, une planche, une corde ou un autre objet dur.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Les membres de ma famille prenaient	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- soin les uns des autres.
- |                                                                                                                                                    |                          |                          |                          |                          |                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 14. Des membres de ma famille me disaient des choses blessantes ou insultantes.                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. Je pense que j'étais abusé(e) physiquement.                                                                                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. J'avais une enfance parfaite.                                                                                                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. J'étais frappé(e) ou battu(e) si fort que cela a été remarqué par une personne comme un professeur, un voisin ou un médecin.                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Je sentais que quelqu'un dans la famille me haïssait.                                                                                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. Les membres de ma famille se sentaient proches les uns des autres.                                                                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. Quelqu'un a tenté de me toucher de manière sexuelle ou a essayé de me forcer à le toucher ainsi.                                               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. Quelqu'un m'a menacé(e) de me faire mal ou de raconter des mensonges sur moi si je ne faisais pas d'activités sexuelles avec lui ou avec elle. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. J'avais la meilleure famille du monde.                                                                                                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23. Quelqu'un a tenté de me faire faire ou de me faire regarder des activités sexuelles.                                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24. Quelqu'un m'a abusé(e) sexuellement.                                                                                                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. Je crois que j'ai été abusé(e) psychologiquement.                                                                                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. Il y avait quelqu'un pour m'amener chez le médecin si j'en avais besoin.                                                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. Je crois que j'ai été abusé(e) sexuellement.                                                                                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28. Ma famille était une source de courage et de soutien.                                                                                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## Annexe XI

Positive And Negative Affect Schedule – PANAS, version française (Caci & Baylé, 2007)

Sujet n° : \_\_\_\_\_

T 1 :

Ce questionnaire contient des adjectifs qui décrivent des sentiments et des émotions. Lisez chacun de ces adjectifs. Pour chacun de ces adjectifs, vous devez indiquer à quel point il décrit comment vous vous sentez présentement. Pour ce faire, nous vous remercions d'utiliser le choix de réponses suivant :

1. Très peu ou pas du tout
2. Peu
3. Modérément
4. Beaucoup
5. Énormément

	Très peu ou pas du tout	Peu	Modérément	Beaucoup	Énormément
1. Intéressé(e)					
2. Angoissé(e)					
3. Excité(e)					
4. Fâché(e)					
5. Fort(e)					
6. Coupable					
7. Effrayé(e)					
8. Hostile					
9. Enthousiaste					
10. Fier(e)					
11. Irrité(e)					
12. Alert(e)					
13. Honneux(se)					
14. Inspiré(e)					
15. Nerveux(se)					
16. Déterminé(e)					
17. Attentif(ve)					
18. Agité(e)					
19. Actif(ve)					
20. Craintif(ve)					



Sujet n° : \_\_\_\_\_

T 2 :

Ce questionnaire contient des adjectifs qui décrivent des sentiments et des émotions. Lisez chacun de ces adjectifs. Pour chacun de ces adjectifs, vous devez indiquer à quel point il décrit comment vous vous sentez présentement. Pour ce faire, nous vous remercions d'utiliser le choix de réponses suivant :

1. Très peu ou pas du tout
2. Peu
3. Modérément
4. Beaucoup
5. Enormément

	Très peu ou pas du tout	Peu	Modérément	Beaucoup	Enormément
1. Enthousiaste					
2. Hostile					
3. Craintif(ve)					
4. Coupable					
5. Alert(e)					
6. Fier(e)					
7. Inspiré(e)					
8. Nerveux(se)					
9. Intéressé(e)					
10. Irrité(e)					
11. Déterminé(e)					
12. Actif(ve)					
13. Faché(e)					
14. Attentif(ve)					
15. Effrayé(e)					
16. Honteux(se)					
17. Fort(e)					
18. Excité(e)					
19. Anxieux(se)					
20. Agité(e)					

## Annexe XII

State Anxiety Inventory – *STAI Y-A*, version française (Bruchon-Schweitzer & Paulhan, 1993)

N° : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_

## STAI

**Consigne :**

Un certain nombre de phrases que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez attentivement chaque phrase, puis marquez d'une croix, parmi les 4 points à droite, celui qui correspond le mieux à ce que vous ressentez A L'INSTANT, JUSTE EN CE MOMENT. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions, et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments actuels.

	Non	Plutôt Non	Plutôt oui	Oui
1/ Je me sens calme.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2/ Je me sens en sécurité, sans inquiétude, en sûreté.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3/ Je suis tendu(e), crispé(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4/ Je me sens surmené(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5/ Je me sens tranquille, bien dans ma peau.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6/ Je me sens ému(e), bouleversé(e), contrarié(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7/ L'idée de malheurs éventuels me tracasse en ce moment.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8/ Je me sens content(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9/ Je me sens effrayé(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10/ Je me sens à mon aise.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11/ Je sens que j'ai confiance en moi.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12/ Je me sens nerveux (nerveuse), irritable.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13/ J'ai la frousse, la trouille (j'ai peur).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14/ Je me sens indécis(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15/ Je suis décontracté(e), détendu(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16/ Je suis satisfait(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17/ Je suis inquiet, soucieux (inquiète, soucieuse).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18/ Je ne sais plus où j'en suis, je me sens déconcerté(e), dérouté(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19/ Je me sens solide, posé(e), pondéré(e), réfléchi(e).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20/ Je me sens de bonne humeur, aimable.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

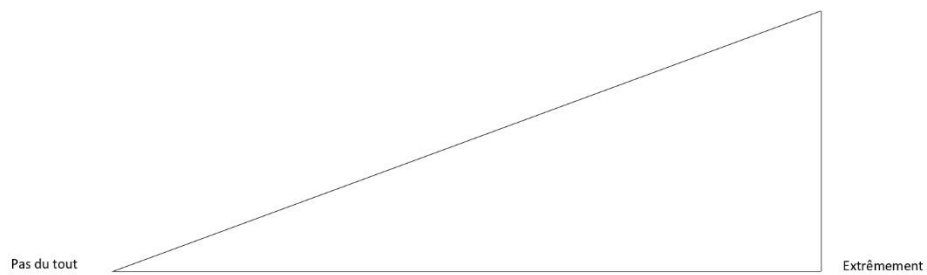
## Annexe XIII

*Perceived-stress scale – PSS, version française (Bellinghausen et al., 2009)*

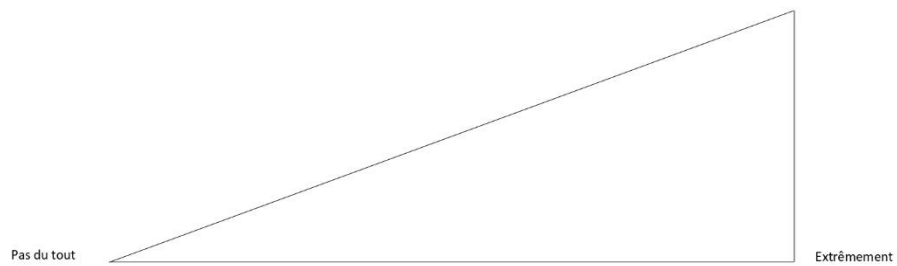
PSS		
<b>Q1 - Au cours du dernier mois, combien de fois avez-vous été dérangé(e) par un évènement inattendu ?</b>		
<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Presque jamais	<input type="checkbox"/> Parfois
<input type="checkbox"/> Assez souvent	<input type="checkbox"/> Souvent	
<b>Q2 - Au cours du dernier mois, combien de fois vous a-t-il semblé difficile de contrôler les choses importantes de votre vie ?</b>		
<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Presque jamais	<input type="checkbox"/> Parfois
<input type="checkbox"/> Assez souvent	<input type="checkbox"/> Souvent	
<b>Q3 - Au cours du dernier mois, combien de fois vous êtes-vous senti(e) nerveux(se) ou stressé(e) ?</b>		
<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Presque jamais	<input type="checkbox"/> Parfois
<input type="checkbox"/> Assez souvent	<input type="checkbox"/> Souvent	
<b>Q4 - Au cours du dernier mois, combien de fois vous êtes-vous senti(e) confiant(e) à prendre en main vos problèmes personnels ?</b>		
<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Presque jamais	<input type="checkbox"/> Parfois
<input type="checkbox"/> Assez souvent	<input type="checkbox"/> Souvent	
<b>Q5 - Au cours du dernier mois, combien de fois avez-vous senti que les choses allaient comme vous le vouliez ?</b>		
<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Presque jamais	<input type="checkbox"/> Parfois
<input type="checkbox"/> Assez souvent	<input type="checkbox"/> Souvent	
<b>Q6 - Au cours du dernier mois, combien de fois avez-vous pensé que vous ne pouviez pas assumer toutes les choses que vous deviez faire ?</b>		
<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Presque jamais	<input type="checkbox"/> Parfois
<input type="checkbox"/> Assez souvent	<input type="checkbox"/> Souvent	
<b>Q7 - Au cours du dernier mois, combien de fois avez-vous été capable de maîtriser votre énervement ?</b>		
<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Presque jamais	<input type="checkbox"/> Parfois
<input type="checkbox"/> Assez souvent	<input type="checkbox"/> Souvent	
<b>Q8 - Au cours du dernier mois, combien de fois avez-vous senti que vous dominiez la situation ?</b>		
<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Presque jamais	<input type="checkbox"/> Parfois
<input type="checkbox"/> Assez souvent	<input type="checkbox"/> Souvent	
<b>Q9 - Au cours du dernier mois, combien de fois vous êtes-vous senti(e) irrité(e) parce que les événements échappaient à votre contrôle ?</b>		
<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Presque jamais	<input type="checkbox"/> Parfois
<input type="checkbox"/> Assez souvent	<input type="checkbox"/> Souvent	
<b>Q10 - Au cours du dernier mois, combien de fois avez-vous trouvé que les difficultés s'accumulaient à un tel point que vous ne pouviez les contrôler ?</b>		
<input type="checkbox"/> Jamais	<input type="checkbox"/> Presque jamais	<input type="checkbox"/> Parfois
<input type="checkbox"/> Assez souvent	<input type="checkbox"/> Souvent	

**Annexe XIV***Echelles visuelles numériques de stress perçu – EVA*

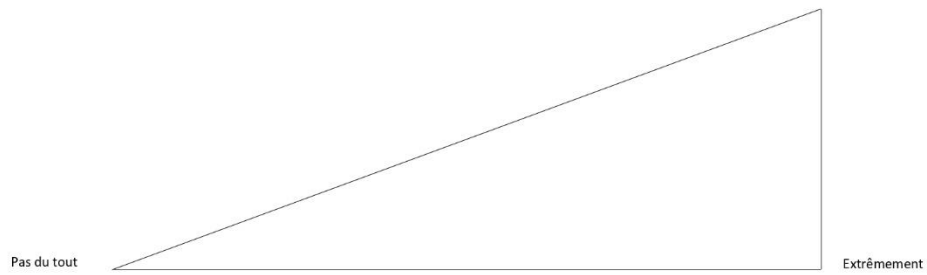
Est-ce que je me sens calme ?



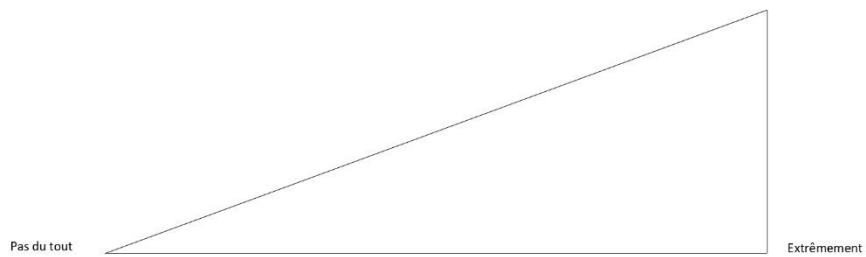
Est-ce que les choses vont comme je le veux ?



Est-ce que je me sens calme ?



Est-ce que je me sens nerveux(se) ?





**Annexe XVI**

*Satisfaction With Life Scale – SWLS, version française (Blais et al., 1989)*

**SATISFACTION DE VIE EN GÉNÉRAL**

Pour chacun des énoncés suivants, encercle le chiffre qui correspond le mieux à ton degré d'accord ou de désaccord.

Fortement en désaccord	En désaccord	Légèrement en désaccord	Ni en désaccord ni en accord	Légèrement en accord	En accord	Fortement en accord
1	2	3	4	5	6	7

**SATISFACTION DANS MA VIE EN GENERAL**

1. En général, ma vie correspond de près à mes idéaux.	1	2	3	4	5	6	7
2. Mes conditions de vie sont excellentes.	1	2	3	4	5	6	7
3. Je suis satisfait-e de ma vie.	1	2	3	4	5	6	7
4. Jusqu'à maintenant, j'ai obtenu les choses importantes que je voulais de la vie.	1	2	3	4	5	6	7
5. Si je pouvais recommencer ma vie, je n' y changerais presque rien.	1	2	3	4	5	6	7



**Annexe XVII***Coping Flexibility Scale – CFS* (T. Kato, 2012)

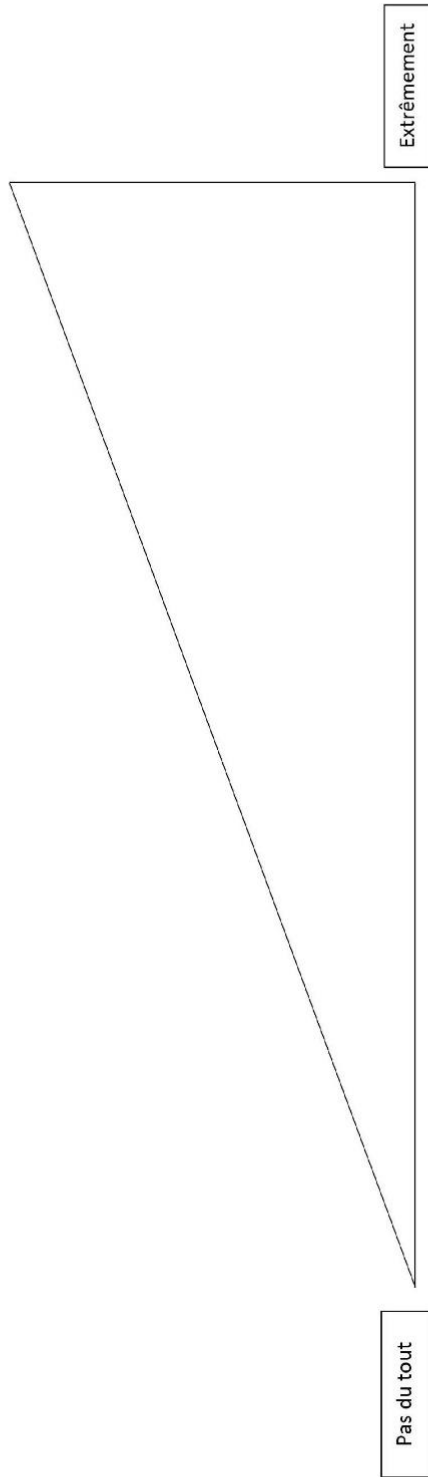
Lorsque nous ressentons du stress, nous essayons de nous adapter en utilisant diverses actions et pensées. Les items suivants décrivent différentes situations de gestion du stress. Veuillez indiquer comment ces situations s'appliquent à vous en choisissant une des options suivantes pour chaque situation : « Très applicable », « Applicable », « Peu applicable » et « Non applicable ».

	Très applicable	Applicable	Peu applicable	Non applicable
1. Lorsqu'une situation stressante ne s'améliore pas, je tente de penser à d'autres moyens pour la gérer.	1	2	3	4
2. Je n'utilise que certains moyens pour faire face au stress.	1	2	3	4
3. En cas de stress, j'utilise plusieurs moyens pour améliorer la situation.	1	2	3	4
4. Lorsque je n'arrive pas à faire face correctement à une situation stressante, j'utilise d'autres moyens pour y faire face.	1	2	3	4
5. Si une situation stressante ne s'est pas améliorée, j'utilise d'autres moyens pour y faire face.	1	2	3	4
6. Je suis conscient(e) du fait que mes tentatives pour faire face au stress ont été efficace ou non.	1	2	3	4
7. Je ne remarque pas quand j'ai été incapable de faire face au stress.	1	2	3	4
8. Si je sens que je n'ai pas réussi à faire face au stress, je change la manière de m'y prendre.	1	2	3	4
9. Après avoir fait face au stress, je réfléchis si mes manières pour faire face au stress ont fonctionné ou non.	1	2	3	4
10. Si je n'ai pas réussi à faire face au stress, je pense à d'autres moyens pour y faire face.	1	2	3	4

## Annexe XVIII

Échelle visuelle numérique - EVN

A quel point trouvez-vous que vos stratégies utilisées pour faire face à la situation ont été efficaces ?



**Annexe XIX**

*Illness Cognition Questionnaire for chronic disease - ICQ-18 (Evers et al., 2001)*

**Instructions :**

La page suivante présente une liste de phrases fréquemment citées par les personnes souffrant de maladie chronique. Veuillez indiquer à quel point vous êtes d'accord avec ces phrases en encerclant l'une des réponses qui suit chacune de ces phrases. Un exemple est fourni ci-dessous.

**Exemple :**

Si vous êtes plutôt d'accord avec cette phrase, encercler la réponse **3**

	Pas du tout d'accord	Moyennement d'accord	Plutôt d'accord	Complètement d'accord
J'ai appris à vivre avec ma maladie	1	2	<b>3</b>	4

Répondez à l'intégralité des phrases suivantes en suivant l'exemple. Ne passez pas trop de temps à réfléchir à votre réponse. Votre première impression est généralement la meilleure.

A quel point êtes-vous d'accord avec les phrases suivantes :	Pas du tout d'accord	Moyennement d'accord	Plutôt d'accord	Complètement d'accord
1-A cause de ma maladie, je passe à côté de mes activités favorites	1	2	3	4
2-Je peux gérer les problèmes liés à ma maladie	1	2	3	4
3-J'ai appris à vivre avec ma maladie	1	2	3	4
4-Gérer ma maladie m'a rendu plus fort(e)	1	2	3	4
5-Ma maladie contrôle ma vie	1	2	3	4
6-J'ai beaucoup appris de ma maladie	1	2	3	4
7-A cause de ma maladie, je me sens par moment inutile	1	2	3	4
8-Ma maladie a rendu la vie plus précieuse à mes yeux	1	2	3	4
9-Ma maladie m'empêche de faire ce dont j'ai vraiment envie	1	2	3	4
10-J'ai appris à accepter les limites que m'impose ma maladie	1	2	3	4
11-Avec le recul, je peux constater que ma maladie a aussi apporté des changements positifs dans ma vie	1	2	3	4
12-Ma maladie me limite dans tout ce qui est important pour moi	1	2	3	4
13-J'accepte bien ma maladie	1	2	3	4
14-Je pense pouvoir faire face aux problèmes liés à ma maladie même si elle s'aggrave	1	2	3	4
15-Ma maladie me donne souvent un sentiment d'impuissance	1	2	3	4
16-Ma maladie m'a permis de prendre conscience de ce qui est important dans la vie	1	2	3	4
17-Je peux affronter efficacement ma maladie	1	2	3	4
18-Ma maladie m'a appris à mieux apprécier l'instant présent	1	2	3	4

**Annexe XX**

*Note d'information sur les objectifs et le déroulement de l'étude remis aux participants ainsi que le formulaire de consentement (tâche de charge mentale)*



## Formulaire de consentement de participation à une étude en psychologie

Nom de l'étude	Fonctions autonomes et fonctions exécutives
Expérimentatrice	Minjoz Séphora

### Conditions générales de participation à une étude :

- Ma participation est volontaire et je suis libre d'arrêter l'étude à tout moment, sur simple demande de ma part et sans aucune justification. Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.
- Les données récoltées sont protégées et rendues anonymes. Les données sensibles (initiales, adresse mail et numéro de téléphone) demandées lors du premier entretien seront systématiquement détruites à la fin du dernier entretien.
- Les objectifs et modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués. Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche qui m'est proposée.

En signant ci-dessous, je reconnais avoir lu et accepter les conditions générales de participation à cette étude.

Fait en deux exemplaires originaux à ....., le .....

Nom, prénom du participant

Nom, prénom de l'expérimentateur

.....  
Signature

.....  
Signature

Cette étude a pour objectif d'évaluer les liens entre le fonctionnement du système nerveux autonome et les fonctions exécutives.

Veillez trouver ci-dessous les informations relatives à l'expérience :

### **Description**

Investigateurs responsables : Pascal HOT, Sonia PELLISSIER & Séphora MINJOZ

Expérimentateurs : Séphora MINJOZ et Loréva AMBROGI MARTINS LOPES

Lieu : Box expérimentaux (veillez attendre à l'extérieur du bâtiment, un expérimentateur viendra vous chercher) – bâtiment 6-7

Rétribution : 30 euros

L'étude se divisera en **3 temps avec 2 jours d'intervalle entre chaque temps de mesure** :

- Temps 1 : Tâche à réaliser sur ordinateur, Electrocardiogramme et Activité Electrodermale (60 min).
- Temps 2 : Tâche à réaliser sur ordinateur, Electrocardiogramme et Activité Electrodermale (60 min).
- Temps 3 : Tâche à réaliser sur ordinateur, Electrocardiogramme et Activité Electrodermale (60 min).

### **Participation**

**Peuvent uniquement participer :**

- Les étudiants hommes et femmes majeurs en **Licence 1, 2 et 3** de psychologie au sein de l'USMB
- Les personnes parlant français couramment
- Les personnes non daltoniennes
- Les personnes ne souffrant d'aucune pathologie neurologique
- Les personnes ne souffrant d'aucune pathologie psychiatrique
- Les personnes ne souffrant d'aucune pathologie cardiaque grave

### **Inscription**

Afin de pouvoir participer à cette étude, vous allez devoir prendre rendez-vous en suivant le lien ci-dessous. L'inscription ne nécessite pas de validation de notre part, une fois inscrit, votre participation à l'étude est automatiquement prise en compte.

**Pour vous inscrire :**

[https://doodle.com/poll/ahqi3vm9kzs384i9?utm\\_source=poll&utm\\_medium=link](https://doodle.com/poll/ahqi3vm9kzs384i9?utm_source=poll&utm_medium=link)

**ATTENTION** : Lors de votre inscription, vous serez inscrit pour la première session en box. Lors de celle-ci, l'expérimentateur prendra rendez-vous avec vous 2 jours après afin de réaliser la seconde session en box puis, à nouveau, 2 jours après pour la troisième session en box. Pensez à prendre votre agenda/emploi du temps !

***Je vous demanderai, s'il vous plaît, de ne pas consommer de cafés, thés, boissons excitantes et/ou tabac une heure avant l'expérience.***

***Les personnes ayant déjà participé à cette expérimentation l'année dernière ne sont pas autorisées à refaire cette étude.***

Le protocole respectant les règles sanitaires, je vous demanderai donc de :

- **Porter un masque**
- **Respecter les gestes barrières et 1 mètre de distance minimum avec les autres personnes**
- **Vous laver les mains à l'arrivée dans le bâtiment**
- **Venir avec votre stylo**
- **Venir sans accompagnant**
- **Attendre à l'extérieur du bâtiment, un expérimentateur viendra vous chercher**
- **Respecter le lieu et l'heure de la convocation et le marquage au sol et au mur**

Si vous présentez des symptômes :

- **Ne vous présentez pas sur le lieu de recherche.**
- **Contactez la personne responsable de votre convocation afin d'annuler et/ou reporter votre venue.**
- **Si vous êtes une personne à risque de développer une forme grave, nous vous prions de ne pas vous inscrire pour venir aux expérimentations.**

**Contact**

Pour toute question, vous pouvez contacter l'expérimentateur : [etudeBFB@gmail.com](mailto:etudeBFB@gmail.com)

Merci de votre compréhension

Je reste à votre disposition pour tout renseignement complémentaire

[S'inscrire](https://psycho-usmb.fr/expe/?p=904)



**Annexe XXI**

*Note d'information sur les objectifs et le déroulement de l'étude remis aux participants ainsi que le formulaire de consentement (protocole Biofeesomato)*



BIOFEE SOMATO Lettre d'information et consentement de participation V1.1 du 10/11/2020

## LETTRE D'INFORMATION ET CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

**Titre identifiant la recherche : Découplage neurovégétatif dans l'axe cerveau-viscères et vulnérabilité cognitivo-émotionnelle dans les troubles somatoformes : Intérêt du biofeedback vagal**  
**BIOFEE-SOMATO**

**Numéro IDRCB: 2020-A02155-34**

**Numéro promoteur : 38RC20.275.**

Madame, Monsieur,

Le Pr Bruno BONAZ, le Dr Laurent VERCUEIL et le Dr Cécile SABOURDY vous proposent de participer à une recherche impliquant la personne humaine. Cette recherche est organisée par le CHU Grenoble Alpes.

Vous êtes libre de participer ou non à cette recherche. Votre refus n'a pas à être justifié et ne modifiera en rien votre prise en charge ou votre relation avec le médecin. Vous avez également le droit à tout moment de vous opposer à l'utilisation de vos données de santé sans encourir aucun préjudice de ce fait.

Veuillez lire attentivement ce qui suit : ce sont toutes les informations qui vont vous permettre de comprendre clairement cette étude clinique, afin d'éclairer votre décision (partie I) et comment seront traitées vos données personnelles (partie II).

Un exemplaire de cette lettre d'information vous est destiné.

### **PARTIE I : PARTICIPATION A L'ESSAI CLINIQUE**

Vous pouvez poser toutes les questions que vous souhaitez à votre médecin. Vous disposez également d'un délai de réflexion avant de prendre votre décision. Vous pouvez en parler avec votre famille et votre médecin traitant.

#### **BUT DE L'ETUDE**

Cet essai clinique a pour but d'étudier la communication entre le corps et le cerveau dans les troubles somatoformes. Les troubles somatoformes sont caractérisés par des symptômes physiques très variables (douleurs musculaires, maux de ventre, crises ressemblant à de l'épilepsie...) qui ne peuvent actuellement pas être expliqués précisément. C'est pourquoi cette étude vise à comprendre les mécanismes psychologiques et physiologiques impliqués dans ces troubles et à tester les effets d'une nouvelle prise en charge en complément de votre traitement habituel. Dans cette recherche, nous nous intéressons à deux troubles somatoformes : le syndrome de l'intestin irritable [SII] et les crises psychogènes non épileptiques [CPNE].



BIOFEE SOMATO Lettre d'information et consentement de participation V1.1 du 10/11/2020

La prise en charge que nous souhaitons tester est le biofeedback. Cette technique consiste à visualiser en temps réel, sur un écran d'ordinateur, une de vos fonctions corporelles (le rythme cardiaque). L'objectif est d'apprendre à réguler votre rythme cardiaque par la respiration pour induire un état de calme physique et mental dans le but d'améliorer la communication entre le corps et le cerveau.

### DUREE DE L'ETUDE

Vous serez inclus dans l'étude pour une durée de 52 jours (entre la première visite T1 et la dernière visite T3)

Vous ne pourrez pas vous prêter à une autre étude clinique durant votre participation à cette étude

### DEROULEMENT DE L'ETUDE

Après que votre médecin vous aura proposé de participer à la recherche, un délai de réflexion vous sera laissé avant de prendre votre décision. Par la suite, selon votre choix, vous serez contacté par l'expérimentateur principal (Minjot Séphora) afin qu'elle réponde à vos questions.

Séphora Minjot est neuropsychologue. Elle réalise actuellement une thèse sur ce projet et c'est avec elle que vous ferez tous les entretiens et à qui vous pourrez poser l'ensemble des vos questions.

Si votre accord est maintenu, une première visite à l'hôpital sera planifiée selon vos disponibilités.

Cette étude nécessitera 3 visites à l'hôpital. Une durée de 24 jours sera nécessaire entre chacune des visites. Une description détaillée du protocole vous est proposée ci-dessous.

- **Le premier entretien T1 (durée : 3h30) avec Séphora Minjot à l'hôpital** : visera à explorer la manière dont votre corps et votre cerveau communique. Ceci, au repos puis lors d'une tâche à l'ordinateur puis de nouveau au repos. Pour explorer cela, vous serez équipé d'un ensemble d'électrodes qui seront disposées sur certaines parties de votre corps (sur votre tête, votre abdomen et deux doigts d'une main). Ces électrodes nous permettront de mesurer votre activité cérébrale, cardiaque et gastrique. Toutes ces mesures sont non-invasives et non douloureuses. Durant ce premier entretien, vous devrez également répondre à 8 questionnaires papiers visant à évaluer votre état émotionnel. La durée estimée pour répondre à l'ensemble de ces questionnaires est d'environ 15 minutes.

- **Période entre T1 et T2 (durée : 24 jours) en autonomie chez vous** : vous devrez remplir entre 4 et 5 questionnaires en ligne qui vous seront transmis via une adresse électronique. Ces questionnaires viseront à évaluer votre état émotionnel. La durée estimée pour répondre à l'ensemble de ces questionnaires est d'environ 25 minutes.

- **Le second entretien T2 (durée : 4h30) avec Séphora Minjot à l'hôpital** : sera identique au premier entretien. A la fin de cet entretien, le logiciel de biofeedback vous sera remis afin que vous puissiez pratiquer en autonomie chez vous durant les 24 prochains jours. Une séance d'initiation vous sera présentée afin de vous familiariser avec le logiciel.



BIOFEE SOMATO Lettre d'information et consentement de participation V1.1 du 10/11/2020

**-Période entre T2 et T3 (durée : 24 jours) en autonomie chez vous :** vous devrez pratiquer la technique de biofeedback 3 fois 5min par jour avec une période d'au moins 4h entre chaque entraînement. Cette période d'entraînement dure 24 jours. Vous devrez également, à nouveau, remplir entre 4 et 5 questionnaires en ligne qui vous seront transmis via une adresse électronique. Ces questionnaires viseront à évaluer votre état émotionnel. La durée estimée pour répondre à l'ensemble de ces questionnaires est d'environ 25 minutes

**-Le troisième entretien T3 (durée : 3h30) avec Séphora Minjot à l'hôpital :** sera également identique aux deux entretiens précédents (T1 et T2). A la fin de cet entretien, un compte rendu sur l'ensemble de l'expérience vous sera présenté. Ce troisième entretien sera votre dernière visite.

### BENEFICES

Le premier bénéfice attendu est un impact de la technique de biofeedback sur votre état physiologique et votre état psychologique. Cette technique permettrait de favoriser un état de bien-être et de rétablir et/ou renforcer votre équilibre physiologique.

Les conclusions de cette étude nous permettront également de proposer une nouvelle piste d'investigation des troubles somatoformes et un protocole standardisé et validé pour leur prise en charge complémentaire.

### CONTRAINTES ET RISQUES

Les contraintes sont celles liées à :

La durée de l'étude (52 jours) et la nécessité d'assiduité quant à la pratique quotidienne de la technique du biofeedback (3X5 minutes par jour pendant 24 jours).

Les risques prévisibles :

Les électrodes placées sur certaines parties de votre corps et les mesures réalisées au cours des visites n'engendrent aucun risque prévisible.

### PROTECTION DES PERSONNES

Cette recherche impliquant la personne humaine a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Est VI et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament a été informée.

Le CHU Grenoble Alpes a pris toutes les dispositions prévues par la loi sur la protection des personnes. Il a souscrit une assurance garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant au cours de la recherche auprès de la société SHAM; 18, rue Edouard Rochet, 69372 Lyon Cedex 08 ; Tél :04 72 75 20 00.

Pour participer à cette recherche, vous devez être affilié(e) à ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

### VOS DROITS



BIOFEE SOMATO Lettre d'information et consentement de participation V1.1 du 10/11/2020

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 L 1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Vous pouvez poser toutes vos questions au médecin à tout moment avant et en cours d'étude  
Vous avez la garantie que toute information nouvelle survenant pendant votre participation et pouvant éventuellement modifier votre décision de participation vous sera donnée.  
Vous avez le droit d'avoir communication au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant votre santé, que détient l'investigateur (loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé).

A l'issue de cette recherche vous pourrez être informé de ses résultats globaux par courriel électronique.

Votre médecin traitant peut-être informé des résultats de l'étude ou de vos données médicales, sauf si vous vous y opposez

## VOS CONTACTS

Si vous avez des questions sur l'étude, vous pouvez contacter :

**Médecin investigateur responsable de l'étude : Pr Bruno BONAZ**

**Coordonnées :**

CHU Grenoble Alpes, service d'Hépatogastroentérologie

CS10217 CHU, 38043 GRENOBLE Cedex 09

☎ : 04 76 76 55 97

Et

**Expérimentateur principal : Séphora Minjoz**

Laboratoire Inter-universitaire de Psychologie Personnalité Cognition et Changement Social et

Laboratoire de Psychologie et Neurocognition (LPNC)

Université Savoie Mont Blanc

Tél : 06 35 17 86 70

Mail : [sephora.minjoz@univ-smb.fr](mailto:sephora.minjoz@univ-smb.fr)

## INDEMNITES PREVUES

Vous ne percevrez aucune indemnité pour l'ensemble de l'étude.

Vos frais de déplacements peuvent être remboursés.

Aucun frais supplémentaire ne vous sera facturé du fait de votre participation à l'étude.





## EN RESUME

Sur un plan pratique, votre participation à cette étude nécessite :

- Votre venue à 3 visites de 4 heures au CHU de GRENOBLE au cours desquelles des mesures psychologiques et physiologiques seront réalisées. Il s'agit de mesures non invasives et non douloureuses qui consistent à placer des électrodes à la surface de votre peau sur certaines parties de votre corps (votre tête, votre abdomen et deux doigts d'une main).
- La réalisation d'exercices quotidiens de biofeedback (3X5 minutes par jour pendant 24 jours).
- Le remplissage de 9 questionnaires en ligne (chez vous)
- Le remplissage de 8 questionnaires papiers (pendant les visites)

## PARTIE II : TRAITEMENT DE VOS DONNEES PERSONNELLES

### CONFIDENTIALITE DES DONNEES

Dans le cadre de cette recherche, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière.

Le responsable du traitement des données est le promoteur, dont les coordonnées figurent dans la partie « Contact » du document.

Ce traitement des données a pour fondement juridique l'article 6.1.e du règlement UE 2016/679 (Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD)) à savoir l'exécution d'une mission d'intérêt public dont est investi le responsable de traitement. De plus, au titre de l'article 9.2.j du RGPD le responsable de traitement peut de manière exceptionnelle traiter des catégories particulières de données, incluant des données de santé notamment à des fins de recherche scientifique.

L'expérimentateur principal (Minjoo Séphora) procédera à la collecte de vos données (physiologiques et psychologiques) et à leur traitement.

Les données personnelles que nous prévoyons de collecter sont les suivantes :

- Statut vis à vis du tabac : fumeur, ex-fumeur, non-fumeur
- Statut vis-à-vis des techniques de relaxation : pratiquant régulier, occasionnel, non pratiquant
- Antécédents médicaux
- Traitements en cours
- Date approximative de début des premiers symptômes du syndrome de l'intestin irritable ou des crises psychogènes non épileptiques
- Date du diagnostic du syndrome de l'intestin irritable ou des crises psychogènes non épileptiques
- Age
- Genre
- Statut professionnel



BIOFEE SOMATO Lettre d'information et consentement de participation V1.1 du 10/11/2020

Les données physiologiques et psychologiques seront recueillies via différents outils de mesure et des questionnaires respectivement.

Ces données seront utilisées à des fins de traitement statistique pour les besoins de cette étude par les laboratoires de recherche LIP/PC2S et LPNC auxquels est rattaché l'expérimentateur et par le CHU Grenoble Alpes, sous une forme anonyme qui ne permettra pas votre identification directe ou indirecte.

Les données seront stockées sous format électronique dans un fichier protégé ne comportant qu'un numéro de sujet jusqu'à 15 ans à compter de la fin d'étude sur le serveur du CHU de Grenoble Alpes. Les questionnaires papiers ne comporteront qu'un numéro de sujet et seront déposés et sécurisés dans une armoire forte du CHU de Grenoble Alpes.

Vos données pourront être réutilisées et transmises pour d'autres projets de recherche dans le domaine de la santé. Le site internet du CHU Grenoble Alpes (à l'adresse suivante: <https://www.chu-grenoble.fr/content/projets-de-recherches-sur-donnees-et-echantillons-biologiques> ) détaille, pour chaque projet concerné, l'identité de nos partenaires et les finalités poursuivies justifiant le traitement de vos données.

Cette page internet est votre moyen de rester informé sur les projets en cours au CHUGA qui impliquent éventuellement une utilisation de certaines de vos données médicales. Grâce à cette information, vous pouvez choisir d'exercer vos droits d'accès, de rectification, de limitation, d'opposition, ou d'effacement de vos données. L'affichage des projets sur la page du site internet vaut information, aucune lettre d'information individuelle complémentaire ne vous sera transmise.

En cas de retrait de consentement et sauf précision de votre part, les données collectées jusqu'à cette date pourront être utilisées. Dans le cas d'une utilisation ultérieure exclusivement à des fins scientifiques, vous pouvez retirer votre consentement à cette utilisation ou exercer votre droit d'opposition à tout moment.

## VOS DROITS

Les données seront transférées et collectées conformément à la méthodologie de référence MR001 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour laquelle le CHU Grenoble Alpes a signé un engagement de conformité.

Conformément aux dispositions de loi relative à l'informatique aux fichiers et aux libertés du 20 juin 2018, puis de son décret d'application du 1er août 2018,

- Vous disposez d'un droit d'accès et de rectification.
- Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées.
- Vous disposez d'un droit à la limitation du traitement de vos données
- Vous disposez d'un droit à l'effacement des données et à l'oubli



BIOFEE SOMATO Lettre d'information et consentement de participation V1.1 du 10/11/2020

Si vous souhaitez exercer votre droit à l'effacement de vos données, le responsable de traitement peut au titre des Articles 17.3.c et 17.3.d. du RGPD ne pas faire droit à cette demande si celle-ci est susceptible de rendre impossible ou de compromettre gravement la réalisation des objectifs de la recherche. Ainsi, vos données recueillies préalablement au retrait de votre consentement pourront ne pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues par la recherche.

- Vous disposez d'un droit de réclamation à une autorité de contrôle (CNIL) cf paragraphe « vos contacts »

## VOS CONTACTS

**Pour exercer vos droits ou pour toute question sur vos données à caractères personnel :**

Vous pouvez contacter

<p><b>Le délégué à la protection des données du CHUGA</b></p> <p>✉ Délégué à la Protection des Données Personnelles</p> <p>Direction du CHU Grenoble-Alpes CS 10217 38043 GRENOBLE Cedex 9</p> <p>☎ 04 76 76 82 02.</p> <p>✉ <a href="mailto:protection-donnees@chu-grenoble.fr">protection-donnees@chu-grenoble.fr</a></p>	<p><b>La direction générale du CHU Grenoble Alpes (responsable de traitement)</b></p> <p>✉ CHU Grenoble Alpes - DRCI</p> <p>Pavillon Dauphiné – Rez-de-chaussée CS 10217 38043 GRENOBLE Cedex 9</p> <p>☎ 04 76 76 59 57</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Si vous estimez, après avoir contacté le délégué à la protection des données du CHUGA, que vos droits sur vos données ne sont pas respectés, vous pouvez adresser une réclamation à la CNIL :

- Déposer une plainte en ligne : <https://www.cnil.fr/fr/plaintes/>
- Adresser un message à la CNIL : <https://www.cnil.fr/fr/webform/nous-contacter>



**GLOSSAIRE**

CPNE	:	Crises Psychogènes Non Epileptiques
CPP	:	Comité de Protection des Personnes : structure chargée de l'évaluation des protocoles de recherche impliquant la personne humaine sur le plan de la protection des personnes, préalablement à toute mise en œuvre
Promoteur	:	Responsable de la recherche et du traitement des données
SII	:	Syndrome de l'Intestin Irritable
SNA	:	Système Nerveux Autonome
TS	:	Troubles Somatoforme

**Nous vous remercions d'avoir pris le temps de lire cette lettre d'information. Si vous êtes d'accord pour participer à cette recherche et pour que vos données personnelles soient traitées, nous vous invitons à signer le consentement de participation.**



Etude Biofee Somato Lettre d'information et consentement de participation Version 1.1 du 10/11/2020

### CONSENTEMENT DE PARTICIPATION

**Titre identifiant la recherche : Découplage neurovégétatif dans l'axe cerveau-viscères et vulnérabilité cognitivo-émotionnelle dans les troubles somatoformes : Intérêt du biofeedback vagal BIOFEE-SOMATO**

**Numéro IDRCB:2020-A02155-34**

**Numéro promoteur : 38RC20.275**

**Médecin investigateur responsable de l'étude :**

**Promoteur : CHU Grenoble Alpes**

**Pr Bruno Bonaz Coordonnées :** CHU Grenoble Alpes CS10217  
CHU, 38043 GRENOBLE Cedex 09 Tel : 04 76 76 55 97

**Coordonnées :** Direction à la Recherche Clinique et à  
l'Innovation Pavillon Dauphiné – Rez-de-chaussée CS  
10217 38043 GRENOBLE Cedex 9Tel : 04 76 76 59 57

**Coordonnées investigateur en cas d'urgence (7/7, 24/24) :**  
15 ou téléphone du service

J'ACCEPTÉ LIBREMENT ET VOLONTAIREMENT DE PARTICIPER A CETTE RECHERCHE DANS LES CONDITIONS PRECISEES CI-DESSOUS.

Si je le désire, j'ai le droit de refuser de participer à cette recherche ou de retirer mon consentement à tout moment sans avoir à me justifier et sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait. Les données recueillies préalablement au retrait du consentement pourront ne pas être effacées et pourront continuer à être traitées dans les conditions prévues par la recherche sauf si je stipule le contraire. J'en informerai alors le Dr.....

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire auprès de mon médecin investigateur.

J'atteste que je suis affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime.

J'ai reçu une lettre d'information détaillée. J'ai pu poser toutes les questions que je voulais et j'ai reçu toutes les réponses adaptées. J'ai disposé d'un temps de réflexion suffisant entre l'information et le consentement. J'ai reçu une copie du présent document. J'ai été informé(e) qu'une copie sera également conservée par l'investigateur et le promoteur dans des conditions garantissant la confidentialité, et y consens.

J'ai été informé(e) que conformément à la réglementation sur les recherches interventionnelle impliquant la personne humaine, le Comité de Protection des Personnes **Sud Est VI Clermont Ferrand** a donné un avis favorable le 28/01/2021 et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament été informé, pour la réalisation de cette recherche et que le promoteur a souscrit une assurance.

Le présent consentement ne dégage pas le promoteur et les investigateurs de leurs responsabilités respectives.

Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. Je n'autorise leur consultation que par des personnes soumises au secret professionnel et collaborant à cette recherche et par des personnes mandatées par les autorités sanitaires et judiciaires.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette étude puissent faire l'objet d'un traitement informatisé, après codage, par le promoteur ou pour son compte. Ces données pourront donc être transmises à des partenaires, sous une forme qui ne permettra pas mon identification directe ou indirecte. Ces données pourront également être utilisées lors de recherches ultérieures pour des fins scientifiques ; en cas de retrait de consentement et sauf précision de ma part, les données collectées jusqu'à cette date pourront être utilisées. J'ai bien noté que mes droits énoncés dans le document d'information s'exercent à tout moment auprès de l'investigateur et du délégué à la protection des données

<b>VOLONTAIRE :</b>	<b>INVESTIGATEUR :</b>
Nom:	Nom:
Prénom:	Prénom:
Date :	Date :
Signature du volontaire	Signature de l'investigateur

## Annexe XXII

Note d'information sur les objectifs et le déroulement de l'étude remis aux participants ainsi que le formulaire de consentement (protocole Biofeesains)



### Note d'information sur la participation à une étude en psychologie

Nom de l'étude	Effet du Biofeedback sur l'état psycho-physiologique
Investigateurs responsables	Dr. Sonia PELLISSIER, Pr. Pascal HOT
Expérimentatrice	Séphora MINJOZ

#### But et déroulement de l'étude

Cette étude a pour objectif de tester l'efficacité de la méthode de Biofeedback centré sur l'activité cardiaque, sur l'amélioration de l'état émotionnel. Deux techniques seront comparées et les participants seront répartis aléatoirement entre elles.

Cette étude nécessitera 3 temps de passation en box expérimental. Une durée de 24 jours sera nécessaire entre chacun des entretiens. Une description détaillée du protocole vous est proposée ci-dessous

- **Le premier temps T1 (durée : 3h30)** : Consistera à réaliser des enregistrements physiologiques. Ceci, au repos puis lors d'une tâche à l'ordinateur puis de nouveau au repos. Pour explorer cela, vous serez équipé d'un ensemble d'électrodes qui seront disposées sur certaines parties de votre corps (sur votre tête à l'aide d'un casque de 64 électrodes, votre poitrine et abdomen à l'aide de 2 fois 3 électrodes autocollantes et 2 électrodes sur deux doigts et un capteur de pouls sur un autre doigt). Ces électrodes nous permettront de mesurer votre activité cérébrale, cardiaque, gastrique et électrodermale. Toutes ces mesures sont non-invasives et non douloureuses. Durant ce premier entretien, vous devrez également répondre à 8 questionnaires papiers visant à évaluer votre état émotionnel. La durée estimée pour répondre à l'ensemble de ces questionnaires est d'environ 20 minutes.

-**Période entre T1 et T2 (durée : 24 jours) en autonomie chez vous** : vous devrez remplir 5 questionnaires en ligne qui vous seront transmis via une adresse électronique. Ces questionnaires viseront à évaluer votre état émotionnel. La durée estimée pour répondre à l'ensemble de ces questionnaires est d'environ 25 minutes.

- **Le second temps T2 (durée : 3h30)** : sera identique au premier entretien. A la fin de cette passation, le logiciel de biofeedback vous sera remis afin que vous puissiez pratiquer en autonomie chez vous durant les 24 prochains jours. Une séance d'initiation vous sera présentée afin de vous familiariser avec le logiciel.

-**Période entre T2 et T3 (durée : 24 jours) en autonomie** : vous devrez pratiquer la technique de biofeedback 3 fois 5min par jour avec une période d'au moins 4h entre chaque entraînement. Cette période d'entraînement dure 24 jours. Vous devrez également, à nouveau, remplir 5 questionnaires en ligne qui vous seront transmis via une adresse électronique. Ces questionnaires viseront à évaluer votre état émotionnel. La durée estimée pour répondre à l'ensemble de ces questionnaires est d'environ 25 minutes

-**Le troisième temps T3 (durée : 3h30)** : sera identique aux deux passations précédentes (T1 et T2). A la fin de cette passation, un compte rendu sur l'ensemble de l'expérience vous sera présenté. Ce troisième entretien sera votre dernière visite.



#### Bénéfices escomptés

Les données que nous récolterons nous permettront de caractériser les effets et les mécanismes du biofeedback sur l'état psychologique et le fonctionnement physiologique.

#### Vos droits et confidentialité

Votre participation est volontaire et vous êtes libre d'arrêter l'étude à tout moment, sans conséquences pour vous, sur simple demande de votre part et sans aucune justification. En cas d'interruption en cours d'étude, nous vous demandons de prévenir l'expérimentatrice de l'étude. Votre participation à cette étude est anonyme. L'utilisation d'un code personnel nous permettra de réunir les données récoltées pendant les différents temps de mesure. Le recueil de votre adresse email et de votre numéro de téléphone est nécessaire pendant la durée de votre participation au protocole en vue de pouvoir vous joindre pour fixer les rendez-vous et vous envoyer les liens vers les questionnaires. Vos coordonnées seront stockées indépendamment de vos données physiologiques et réponses aux questionnaires dans un document protégé qui sera détruit à la suite de votre dernière visite.



Laboratoires LIP/PC2S et LPNC  
Université Savoie Mont Blanc  
BP 1104 - 73011 Chambéry  
Expérimentatrice : [sephora.minjoz@univ-smb.fr](mailto:sephora.minjoz@univ-smb.fr)





### Formulaire de consentement de participation à une étude de psychologie

Nom de l'étude	Effet du Biofeedback sur l'état psycho-physiologique
Investigateurs responsables	Dr. Sonia PELLISSIER, Pr. Pascal HOT
Expérimentatrice	Séphora MINJOZ

#### Conditions générales de participation à une étude :

- Ma participation est volontaire et je suis libre d'arrêter l'étude à tout moment, sans aucune incidence négative, sur simple demande de ma part auprès de l'expérimentatrice et sans aucune justification. Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.
- Les données récoltées et stockées sont anonymes.
- Les objectifs et modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués. Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche qui m'est proposée.

En signant ci-dessous, je reconnais avoir lu et accepter les conditions générales de participation à cette étude.

Fait en deux exemplaires originaux à ....., le .....

Nom, prénom du participant

.....

Signature

Nom, prénom de l'expérimentateur

MINJOZ Séphora

Signature

Séphora MINJOZ



Laboratoires LIP/PC2S et LPNC  
 Université Savoie Mont Blanc  
 BP 1104 - 73011 Chambéry  
 Expérimentatrice : sephora.minjoz@univ-smb.fr

**Annexe XXIII***Consignes remises aux participants***Protocole Biofee-somato**

Dans le cadre de votre participation au protocole de recherche Biofee-Somato, il vous sera demandé de bien vouloir respecter ces quelques règles, qui vous sont présentées ci-dessous, avant votre venue aux 3 entretiens en présentiel.

- Prendre un petit déjeuner « léger » entre 6h et 8h du matin (exemple : 2 biscottes beurrées, un bol de lait ou cacao ou un jus de fruit) / ne pas venir à jeun
- Ne pas boire d'eau ou toutes autres boissons (café, thé, alcool, sodas...) après 8h du matin
- Ne pas se laver les cheveux la veille
- Avant le rendez-vous, veuillez retirer vos bijoux, montre, boucles d'oreilles...
- Ne pas consommer de tabac ou d'autres substances après 8h du matin
- Ne pas faire d'activité sportive dans les 12h précédant votre rendez-vous

**Protocole BIOFI**

Dans le cadre de votre participation au protocole de recherche, il vous sera demandé de bien vouloir respecter ces quelques règles, qui vous sont présentées ci-dessous, avant votre venue aux 3 entretiens en présentiel.

- Prendre un petit déjeuner « léger » entre 6h et 8h du matin (exemple : 2 biscottes beurrées, un bol de lait ou cacao ou un jus de fruit) / ne pas venir à jeun
- Ne pas boire d'eau ou toutes autres boissons (café, thé, alcool, sodas...) après 8h du matin
- Ne pas se laver les cheveux la veille
- Avant le rendez-vous, veuillez retirer vos bijoux, montre, boucles d'oreilles...
- Ne pas consommer de tabac ou d'autres substances après 8h du matin
- Ne pas faire d'activité sportive dans les 12h précédant votre rendez-vous

**Annexe XXIV***Guide de la pratique pour le VFC-BFB***Guide d'utilisation logiciel de biofeedback**

1. Brancher la clé USB



2. Placer le capteur sur le lobule de votre oreille droite



3. Ouvrir le logiciel emWave Pro



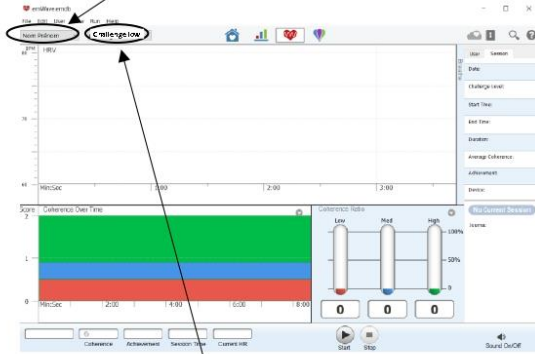
4. Cliquer sur l'icône « cœur » en haut de l'écran





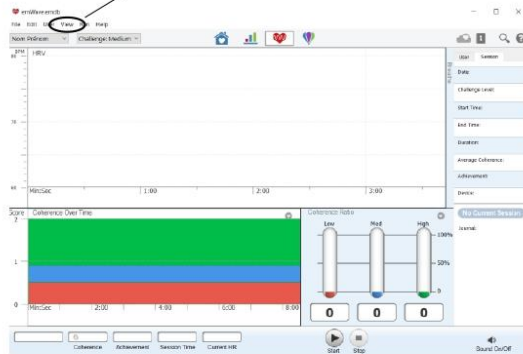
5. Vérifier que vous êtes dans votre espace personnel.

Si dans la barre en haut à gauche vous ne voyez pas votre nom et prénom, cliquer sur « User » (dans la barre des tâches) puis « select » et sélectionner votre compte avec votre nom et prénom. Vous devriez voir apparaître dans la barre votre nom et prénom ce qui indique que vous vous trouvez bien sur votre espace personnel. **Attention en aucun cas vous ne devez cliquer sur l'onglet « Delete user ».**



6. Sélectionner Challenge Low

7. Aller dans l'onglet View et cliquer sur Hide info puis de nouveau cliquer sur l'onglet View et cliquer sur l'onglet Hide Breath pacer. Les informations présentes à droite de l'écran devraient disparaître.

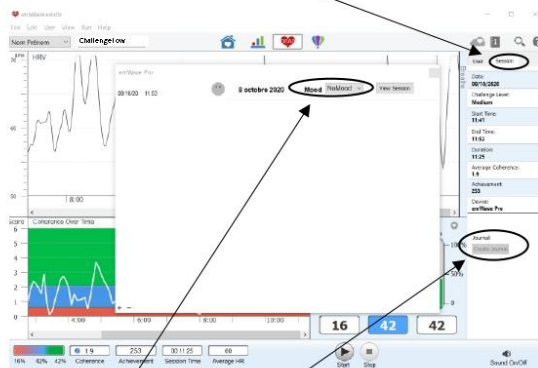


8. Placez-vous dans une position assise face à l'écran, les jambes décroisées et relâchez-vous.

9. Exercice à réaliser : respirez naturellement pour rechercher un état de cohérence de manière à ce que la courbe que vous voyez à l'écran soit la plus harmonieuse possible c'est-à-dire qu'elle soit lisse, qu'elle monte et descende au même rythme avec la même amplitude. Au fur et à mesure de vos entraînements essayer d'augmenter l'amplitude de votre courbe.



10. Appuyer sur « Start » en bas de l'écran
11. Réaliser l'exercice pendant 5 minutes. Pour vous aider, vous pouvez voir le temps dans l'onglet « Session Time » en bas de l'écran.
12. Après 5 minutes de pratique, appuyez sur « Stop ».
13. Aller dans l'onglet « Session »



14. Cliquer sur « Create Journal ». Une fenêtre va apparaître à l'écran. Choisissez en faisant dérouler l'onglet « Mood » comment vous vous sentez dans l'instant présent, là tout de suite maintenant.

*Bored : ennuyé*  
*Excited : enthousiaste*  
*Content : content, satisfait*  
*Happy : joyeux*  
*Peaceful : calme, tranquille, paisible*  
*Sad : triste*  
*Anxious : anxieux, stressé*  
*Angry : en colère*

*Nomood : pas d'émotion particulière*

15. Dans la partie blanche en dessous vous pouvez noter vos remarques sur votre séance.
16. Fermer la fenêtre
17. Quitter le logiciel. Votre session s'enregistre automatiquement.
18. **Recommencer cet exercice 3 X 5 minutes dans la journée, tous les jours, pendant 24 jours.**

*Petits rappels : vous pouvez voir ci-dessous un exemple d'une courbe cardiaque harmonieuse (courbe dans la fenêtre du haut) versus non harmonieuse.*



**Annexe XXV***Guide de la pratique pour le pseudo VFC-BFB***Guide d'utilisation logiciel de biofeedback**

1. Brancher la clé USB



2. Placer le capteur sur le lobule de votre oreille droite



3. Ouvrir le logiciel emWave Pro

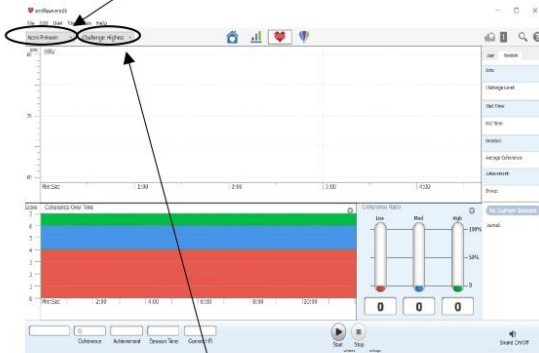


4. Cliquer sur l'icône « cœur » en haut de l'écran



5. Vérifier que vous êtes dans votre espace personnel.

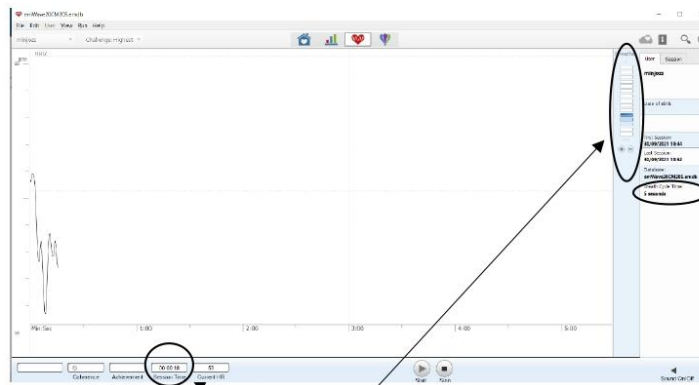
Si dans la barre en haut à gauche vous ne voyez pas votre nom et prénom, cliquer sur « User » (dans la barre des tâches) puis « select » et sélectionner votre compte avec votre nom et prénom. Vous devriez voir apparaître dans la barre votre nom et prénom ce qui indique que vous vous trouvez bien sur votre espace personnel. **Attention en aucun cas vous ne devez cliquer sur l'onglet « Delete user ».**



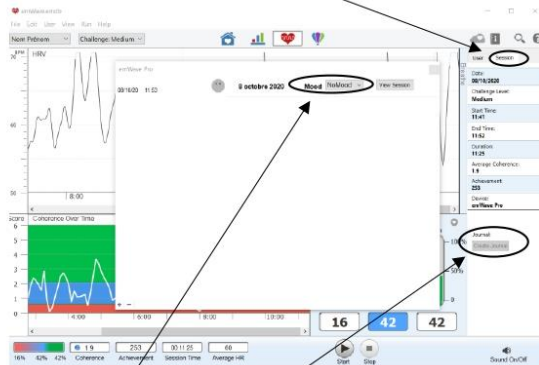
6. Vérifier que vous êtes bien dans le challenge highest comme cela a été paramétré lors de votre deuxième visite.
7. Cliquer sur l'onglet View puis cocher HRV full screen. Toutes les barres de couleurs devraient disparaître.



8. Appuyer sur « Start » en bas de l'écran



9. Vérifier que vous voyez bien la jauge bleue à droite de votre écran et que celle-ci est fixée sur un rythme de 5 secondes. Si le rythme n'est pas de 5 secondes, appuyer sur le + ou le - en bas de la jauge bleue afin de la régler sur 5.
10. Placez-vous dans une position assise face à l'écran, les jambes décroisées et relâchez-vous.
11. Exercice à réaliser : **Rendre la courbe HRV la plus flexible possible en suivant le rythme imposé par la jauge bleue à droite de l'écran.**
12. Réaliser l'exercice pendant 5 minutes. Pour vous aider, vous pouvez voir le temps dans l'onglet « Session Time » en bas de l'écran.
13. Après 5 minutes de pratique, appuyez sur « Stop ».
14. Aller dans l'onglet « Session »



15. Cliquer sur « Create Journal ». Une fenêtre va apparaître à l'écran. Choisissez en faisant dérouler l'onglet « Mood » comment vous vous sentez dans l'instant présent, là tout de suite maintenant.

*Bored : ennuyé*  
*Excited : enthousiaste*  
*Content : content, satisfait*  
*Happy : joyeux*  
*Peaceful : calme, tranquille, paisible*  
*Sad : triste*  
*Anxious : anxieux, stressé*  
*Angry : en colère*  
*Nomood : pas d'émotion particulière*

16. Dans la partie blanche en dessous vous pouvez noter vos remarques sur votre séance.
17. Fermer la fenêtre
18. Quitter le logiciel. Votre session s'enregistre automatiquement.
- 1) **Recommencer cet exercice 3 X 5 minutes dans la journée, tous les jours, pendant 24 jours.** ATTENTION que l'ensemble des paramètres (notamment challenge highest et rythme respiratoire à 5 secondes soient présent pour chacun de vos entraînements).





## Résumé

Les troubles à symptomatologie somatique [TSS] regroupent un large spectre de symptômes ou plaintes physiques qui présentent la particularité de ne pas être imputables à une dysfonction ou une lésion organique, alors que ceux-ci sont à l'origine d'une souffrance marquée ou d'un retentissement fonctionnel significatif. Ces troubles sont généralement considérés comme des pathologies idiopathiques de causalité multifactorielle bio-psycho-sociale. Certains modèles récents défendent la piste du dérèglement de l'un des systèmes neurobiologiques du stress, le système nerveux autonome. Dans cette perspective, le premier objectif de cette thèse a consisté à caractériser l'état autonome fonctionnel de deux formes différentes de TSS : le syndrome de l'intestin irritable et les crises non épileptiques psychogènes, ceci en lien avec la vulnérabilité cognitivo-émotionnelle. Après une première étude visant à valider les effets de répétition d'une tâche de charge mentale (étude 1), nous avons réalisé deux études qui nous ont permis de mettre en évidence d'une part l'existence d'une dysautonomie (*i.e.*, anomalies fonctionnelles autonomiques) dans les TSS (étude 2) et d'autre part l'existence d'une détresse psychologique significative dans ces troubles (étude 3). La dysautonomie était tout particulièrement visible en réactivité à une tâche de charge mentale soulignant la nécessité d'une évaluation de la flexibilité autonome. Nos résultats nous ont par ailleurs permis de valider l'intérêt de rechercher des endophénotypes autonomiques (*i.e.*, profils autonomiques individuels) pour mieux caractériser les dysfonctionnements toniques, au repos, du système nerveux autonome dans le TSS. Nous avons ainsi pu identifier des profils autonomiques « atypiques » chez les patients, offrant des perspectives de sous-classification des troubles afin de compléter les systèmes de classification standards. Ces premiers résultats encourageants devront être confirmés par une caractérisation plus systématique de la dysautonomie dans les différentes formes de TSS. La seconde partie de cette thèse a consisté à évaluer l'efficacité des techniques de biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque [VFC-BFB] ciblant le système nerveux autonome afin de réduire la dysautonomie et les déficits émotionnels associés. Ces techniques nous ont semblé particulièrement prometteuses car celles-ci peuvent s'inscrire dans les principes généraux de l'approche biopsychosociale de la prise en charge. Dans un premier temps, nous avons cherché à valider expérimentalement l'efficacité clinique et physiologique de cette technique non médicamenteuse en population générale (étude 4) dans une approche basée sur la preuve scientifique. Nos résultats nous ont permis de valider l'efficacité clinique de cette méthode comparée à une technique placebo. Nous avons donc appliqué le protocole auprès de nos populations cliniques afin d'étudier ses effets psychophysiologiques (étude 5). Un résultat majeur a été la réplique des effets cliniques du VFC-BFB observés en population générale chez les patients TSS. Le VFC-BFB semble donc constituer un outil thérapeutique d'intérêt dans ces troubles, en particulier dans la prise en charge des comorbidités psychiatriques. Nos travaux apportent également des éléments de discussion sur les mécanismes d'action physiologiques sous-tendant l'efficacité de cette technique et proposent des pistes de réflexion pour une approche plus individualisée de ces méthodes. Les résultats de cette seconde partie de thèse devront être répliqués, mais sont prometteurs. Ces derniers valident expérimentalement, selon une approche *evidence-based medicine*, une intervention non médicamenteuse ce qui répond à la principale limite rapportée dans la littérature, et offrent de nouvelles perspectives de prises en charge complémentaires dans les TSS.

*Mots clés* : Troubles à symptomatologie somatique, syndrome de l'intestin irritable, crises non épileptiques psychogènes, système nerveux autonome, stress, variabilité de fréquence cardiaque, vulnérabilité cognitivo-émotionnelle, biofeedback

## Abstract

Somatic symptom disorders [SSD] have a large scope of symptoms or physical complaints that have the particularity of not being related to an organic dysfunction or lesion, but cause significant distress or have a functional impact. These troubles are usually considered as idiopathic disorders caused by multiple biopsychosocial factors. Some models defend the idea of a disruption of one of the neurobiological stress systems: the autonomic nervous system. In this regard, the first aim of this thesis is to characterize the functional autonomic state of two different forms of SSD: irritable bowel syndrome and psychogenic non-epileptic seizures, in relation to cognitive-emotional vulnerability. Following the first study, which aimed to confirm the repetition effects of a mental load task (study 1), we conducted two studies that allowed us to highlight both dysautonomia (*i.e.*, functional autonomic disruptions) (study 2) and significant emotional distress (study 3) in SSD. The dysautonomia was noticed especially in reactivity to the mental load task, underling the necessity of assessing the autonomic flexibility. Moreover, our results allowed us to defend the interest of autonomic endophenotypes (*i.e.*, individual autonomic profiles) to better characterize the resting (tonic) autonomic dysfunction in SSD. Thus, we identified "atypical" autonomic profiles in SSD patients that offer a perspective of an under-classification of the disorder to complete standard classification systems. These first supporting results must be confirmed by a more systematic characterization of the dysautonomia in different types of SSD. The second part of this thesis consisted of assessing the efficacy of heart rate variability biofeedback [HRV-BFB] targeting the autonomic nervous system to reduce both dysautonomia and emotional distress. Because HRV-BFB is in line with the biopsychosocial care approach, this method is particularly promising. First, we tried to empirically validate the clinical and physiological effects of this non-drug intervention in the general population (study 4) based on the evidence-based approach. Our results permitted us to validate the clinical efficacy of the method compared with a placebo technique. Therefore, we applied this protocol to our clinical population to study HRV-BFB psychophysiological effects in SSD (study 5). A major result has been the replication of the HRV-BFB clinical effects we observed in the general population in the SSD patients. The HRV-BFB seems to be a useful therapeutic tool in SSD, especially to manage psychiatric comorbidities. Our research also discusses the physiological mechanisms underlying the efficacy of the HRV-BFB method and proposes a more personalized approach issue to these methods. Taken together, these findings scientifically validate, as an evidence-based medicine approach, a non-drug intervention that responds to the principal limitations reported in the literature and offers new perspectives on complementary medicine in SSD.

*Key words*: Somatic symptom disorders, irritable bowel syndrome, psychogenic non-epileptic seizures, autonomic nervous system, stress, heart rate variability, cognitive-emotional vulnerability, biofeedback