



HAL
open science

Les cognitions sensorielle, émotionnelle et sociale dans les troubles de perception et le trouble de stress post traumatique

Louise-Émilie Dumas

► **To cite this version:**

Louise-Émilie Dumas. Les cognitions sensorielle, émotionnelle et sociale dans les troubles de perception et le trouble de stress post traumatique. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Côte d'Azur, 2024. Français. NNT : 2024COAZ6021 . tel-04870562

HAL Id: tel-04870562

<https://theses.hal.science/tel-04870562v1>

Submitted on 7 Jan 2025

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 DE DOCTORAT

**LES COGNITIONS SENSORIELLE, EMOTIONNELLE ET SOCIALE
DANS LES TROUBLES DE PERCEPTION ET LE TROUBLE DE STRESS
POST TRAUMATIQUE**

Louise-Emilie DUMAS

Laboratoire CoBTek

**Présentée en vue de l'obtention
du grade de docteur en Sciences de la
vie et de la santé
d'Université Côte d'Azur**

Dirigée par :

Florence Askenazy, PU-PH, Université Côte
d'Azur

Bruno Falissard, PU-PH, Université Paris-
Saclay

Devant le jury, composé de :

Renaud Jardri, PU-PH, Université de Lille
Mario Speranza, PU-PH, Université de
Versailles

Priscille Gerardin, PU-PH, Université de
Rouen

Frank Laroi, PU, Université de Liège
(Belgique) et Université de Bergen (Norvège).

Soutenue le : 27 septembre 2024

Les cognitions sensorielle, émotionnelle et sociale dans les troubles de perception et le trouble de stress post traumatique

Jury :

Président du jury :

Directeurs :

Florence Askenazy, PU-PH, Université Côte d'Azur
Bruno Falissard, PU-PH, Université Paris-Saclay

Rapporteurs :

Mario Speranza, PU-PH, Université de Versailles
Frank Laroi, PU, Université de Liège (Belgique) et Université de Bergen (Norvège).

Examineurs :

Renaud Jardri, PU-PH, Université de Lille
Priscille Gerardin, PU-PH, Université de Rouen

Invités :

Note liminaire :

Ce travail de thèse de science a été réalisé autour de deux sujets d'études cliniques en apparence distincts. Ces deux axes de travail se rejoignent autour de la problématique des patients souffrant d'une altération de leurs perceptions sensorielles suite à un évènement considéré traumatique pour eux.

J'ai volontairement souhaité réunir ces deux travaux au sein d'une problématique et d'une hypothèse commune. Consciente qu'une mise en commun de ces travaux puisse complexifier la démarche scientifique du travail de thèse, l'intérêt clinique me semblait malgré tout intéressant à travailler et à discuter ainsi.

RESUME

Introduction : Les cognitions sensorielle, émotionnelle et sociale représentent le traitement des informations nécessaires à l'adaptation du sujet dans son environnement. Un psycho traumatisme est un évènement menaçant l'intégrité physique et psychique d'un individu et agit comme une « effraction » soudaine et intense de son système cognitif exposé au danger. Cette « effraction » entraîne des atteintes cognitives provoquées par des altérations du système de neuromodulation des structures cérébrales impactées. Ces séquelles cognitives provoquent les symptômes qui constituent le trouble de stress post traumatique (TSPT) dont des troubles de perception. Le TSPT est associé à d'autres troubles psychiatriques comorbides dont le trouble psychotique. Notre travail propose l'hypothèse d'une compréhension clinique en « cascade » du psycho traumatisme. Il soutient l'idée que les cognitions sensorielle, émotionnelle et sociale s'articulent entre elles et avec l'environnement et participent à l'évolution du continuum entre psycho traumatisme et trouble psychotique.

Méthodes : Nos travaux étudient la place des cognitions sensorielles, émotionnelles et sociales dans les troubles de perception post traumatiques illustrée par deux études de recherche clinique prospectives et longitudinales sur 6 mois. PROJET 1 : Identification des marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale associés aux hallucinations acoustico-verbales (HAV) en population pédiatrique générale et en population pédiatrique clinique avec TSPT. PROJET 2 : Impact des troubles olfactifs persistants post Covid-19 sur la qualité de vie, l'expérience hédonique et les dimensions anxieuse et dépressives en population adulte.

Résultats : PROJET 1 : L'étude réalisée en population pédiatrique générale a inclus 40 patients d'âge moyen 12,8 ans. Les émotions négatives (tristesse, peur colère) étaient significativement retrouvées dans le groupe avec des HAV persistantes à 6 mois. Les HAV persistantes étaient significativement associées au diagnostic de TSPT ($p=0,01$). L'étude réalisée en population pédiatrique clinique avec TSPT a inclus 31 patients d'âge moyen 12,9 ans. Les émotions négatives (culpabilité et malveillance des HAV) étaient significativement associées et corrélées à la persistance des HAV. Les émotions négatives (dégout, peur et colère et les diagnostics de dépression et d'anxiété) étaient associées à la persistance du TSPT à 6 mois. La persistance des HAV était significativement associée à l'émergence du diagnostic de trouble psychotique à 6 mois ($p=0,01$). PROJET 2 : L'étude a inclus 56 patients d'âge moyen 39 ans. Les troubles olfactifs étaient significativement associées à des émotions négatives (qualité de vie, perte de plaisir). Les patients avec une distorsion sensorielle (parosmie, phantosmie) étaient significativement impactés sur le plan émotionnel comparé aux patients qui présentaient une perte sensorielle (anosmie). Bien qu'ils aient retrouvés l'odorat au test psychophysique, les patients qui percevaient d'un trouble olfactif persistant répondaient aux symptômes de TSPT et étaient émotionnellement impactés (qualité de vie, perte de plaisir, anxiété et dépression).

Conclusion : Les cognitions sensorielles et émotionnelles, après un évènement traumatique, sont significativement liées entre elles. Leur articulation participent à l'installation et au maintien des troubles de perception. Elles interviennent dans l'évolution de la clinique post traumatique, du TSPT et des troubles psychiatriques associés dont le trouble psychotique. L'évolution des symptômes post traumatiques nécessite une lecture dimensionnelle pour une meilleure compréhension clinique, un suivi préventif des facteurs de risques de mauvaise évolution psychiatrique et une proposition thérapeutique ciblée sur les cognitions sensorielles et émotionnelles.

Mots clés : cognition sensorielle, cognition émotionnelle, cognition sociale, distorsion sensorielle, hallucination, TSPT.

ABSTRACT

Introduction: Sensory, emotional and social cognition represent the processing of internal and external information required by the subject to adapt to the environment. A psycho-trauma is defined as an event that threatens the physical and psychological integrity of an individual, and acts as a sudden and intense intrusion of the cognitive system exposed to danger. This psycho-traumatic intrusion leads to sensory, emotional and social cognitive damage, caused by alterations in the neuromodulation system of the brain structures affected. These cognitive sequelae give rise to the post-traumatic symptoms that constitute post-traumatic stress disorder (PTSD), including perceptual disorders. PTSD is also associated with other comorbid psychiatric disorders, including psychotic disorders. Our work proposes the hypothesis of a "cascade" clinical understanding of psycho-trauma. It supports the idea that sensory, emotional and social cognition articulate with each other and with the environment, and participate in the evolution of the continuum between psycho-trauma and psychotic disorder.

Methods: The aim of our research is to study the role of sensory, emotional and social cognition in post-traumatic perceptual disorders. This work is illustrated by two prospective, longitudinal 6-month clinical research studies. PROJECT 1: Identification of markers of emotional and social cognition associated with acoustic-verbal hallucinations (AVH) in the general pediatric population, then in the clinical pediatric population with PTSD. PROJECT 2: Impact of persistent post-Covid-19 olfactory disorders on quality of life, hedonic experience and anxiety and depression dimensions in an adult population.

Results: PROJECT 1: The study, carried out in a general pediatric population, included 40 patients (30 girls, 10 boys) with a mean age of 12.8 years. Negative emotions (sadness, fear, anger) were significantly found in the group with persistent AVH at 6 months. Persistent AVH were significantly associated with the diagnosis of PTSD ($p=0.01$). The study conducted in a clinical pediatric population with PTSD included 31 patients (25 girls, 6 boys) with a mean age of 12.9 years. Negative emotions (patient guilt and maliciousness of HAV) were significantly associated and correlated with persistence of HAV. Negative emotions (disgust, fear and anger, and diagnoses of depression and anxiety) were also associated with PTSD persistence at 6 months. The persistence of HAV was significantly associated with the emergence of a diagnosis of psychotic disorder at 6 months ($p=0.01$). PROJECT 2: The study included 56 patients with a mean age of 39 (33 women, 23 men). Olfactory disorders were significantly associated and correlated with negative emotions (quality of life, loss of pleasure). Patients with sensory distortion (parosmia, phantosmia) were more significantly impacted emotionally than patients with no sensory perception (anosmia). Although they "objectively" recovered their sense of smell on the psychophysical test, patients who "subjectively" perceived the persistence of an olfactory disorder responded to PTSD symptoms and were more emotionally impacted (quality of life, loss of pleasure, anxiety and depression).

Conclusion: Sensory and emotional cognitions are significantly linked after a traumatic event. Their articulation contributes to the onset and maintenance of perceptual disorders. They are also involved in the development of post-traumatic clinical symptoms, PTSD and other associated psychiatric disorders, including psychotic disorders. The evolution of post-traumatic symptoms requires a dimensional reading for a better clinical understanding, preventive monitoring of risk factors for poor psychiatric evolution, and a therapeutic proposal targeting sensory and emotional cognition.

Key words: sensory cognition, emotional cognition, social cognition, sensory distortion, hallucination, post-traumatic stress disorder.

Table des matières

RESUME.....	5
ABSTRACT.....	6
I. Introduction	9
II. Problématique	11
A. Les cognitions sensorielles, émotionnelles et sociales dans le psycho traumatisme	11
B. Les troubles de perception dans le psycho traumatisme.....	24
III. Hypothèse	31
A. Proposition d'une compréhension clinique.....	31
B. Démarche scientifique.....	36
IV. PROJET 1 : Hallucinations acoustico-verbales en population pédiatrique traumatique.....	40
Chapitre 1 : Etude Physalis 1	40
A. Article de recherche publié dans la revue <i>L'Encéphale (octobre 2021)</i>	40
1. Résumé.....	40
2. Introduction	41
3. Méthodes	42
4. Résultats.....	45
5. Discussion.....	46
6. Conclusion	47
7. Tableaux et figures	48
8. Résultats complémentaires.....	52
Chapitre 2 : Etude Physalis 2	55
A. Protocole publié dans la revue <i>Plos One (juillet 2024)</i>	55
1. Abstract	55
2. Introduction	56
3. Objectives.....	57
4. Methods and analysis.....	57
5. Discussion.....	62
6. Tables and figures	64
B. Case report publié dans la revue <i>Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence (juillet 2021)</i>	66
1. Résumé.....	66
2. Introduction	66
3. Cas clinique	68

4.	Analyse des cas clinique	72
5.	Discussion.....	73
6.	Conclusion	75
7.	Tableaux et figures	76
C.	Article de recherche pour publication des résultats préliminaires (<i>publication en cours</i>)	77
1.	Résumé.....	77
2.	Introduction	78
3.	Matériels et méthodes	79
4.	Résultats.....	83
5.	Discussion.....	85
6.	Conclusion	87
7.	Tableaux et figures	88
V.	Du PROJET 1 vers le PROJET 2	95
VI.	PROJET 2 : Impacts psychiques des troubles olfactifs persistants post-Covid 19	97
A.	Article de recherche publié dans la revue <i>BMC Psychiatry</i> (février 2024)	97
1.	Abstract	97
2.	Introduction	98
3.	Materials and methods	99
4.	Results	101
5.	Discussion.....	102
6.	Conclusion	105
7.	Tables and figures	105
8.	Résultats complémentaires.....	108
VII.	Discussion.....	110
A.	Les résultats de nos travaux d'étude	110
B.	La variabilité clinique et l'instabilité symptomatique post traumatique.....	111
C.	Place des cognitions émotionnelles dans le trouble de stress post traumatique et l'expérience hallucinatoire.....	116
D.	Limites	120
E.	Quelques pistes thérapeutiques... ..	121
VIII.	Conclusion	124
	BIBLIOGRAPHIE	126
	ANNEXES	164

I. Introduction

La cognition est l'ensemble des fonctions mentales qui désigne les processus de « traitement de l'information » tel que l'attention, la mémoire, les fonctions exécutives mais également la perception et les émotions ; car le raisonnement et la prise de décision ne peuvent se faire sans perception sensorielle et émotion (Bruner, Goodnow, et Austin 1977).

Le système sensoriel est composé de l'ensemble des organes des sens (audition, olfaction, goût, toucher, ouïe) et de l'ensemble des structures nerveuses qu'il met en jeu. Cette sensorialité permet à l'individu d'évaluer les conditions de son environnement afin de s'adapter aux situations auxquelles il est exposé et y survivre. Les perceptions sensorielles assurent une fonction vitale d'adaptabilité afin que le sujet puisse évoluer continuellement dans un environnement et en interaction avec le monde qui l'entoure. Le philosophe Merleau-Ponty, auteur de *Phénoménologie de la perception*, écrit « tant que j'ai des fonctions sensorielles, un champ visuel, auditif, tactile, je communique déjà avec les autres » (Merleau-Ponty 1945), expliquant ainsi que nos capacités sensorielles nous permettent d'entrer en relation avec l'autre. Cette sensorialité va être ainsi associée aux émotions et aux pensées résultant d'une situation à laquelle le sujet est exposé. Les expériences sensorielles d'un individu vont ainsi déterminer, au cours de sa vie, ses repères sensoriels, émotionnels et de pensées. Ces notions s'inscrivent dans le concept d'« Intégration sensorielle » d'Anna Jean Ayres (Ayres 1974). Ses travaux soutiennent que le traitement des informations sensorielles par le cerveau est le socle des apprentissages ultérieurs : le développement des compétences nécessaires à la régulation des émotions, aux interactions sociales et l'apprentissage des comportements adaptés du quotidien (Wallace, Woynaroski, et Stevenson 2020).

Le sens étymologique du mot « trauma » est emprunté du grec ancien et signifie « blessure ». Le « trauma » se définit au sens médical comme « une lésion causée par une action extérieure » et au sens psychologique et psychanalytique comme « un dommage causé à la psyché après un événement psychologique violent ». L'OMS définit le « traumatisme » de la façon suivante : « une lésion corporelle provoquée de manière subite ou brève par une énergie violente sur l'organisme. Il peut s'agir d'une lésion physique résultant d'un transfert soudain ou excessif d'énergie qui dépasse le seuil de tolérance physiologique, ou de l'atteinte d'une fonction résultant d'une privation d'un ou de plusieurs éléments vitaux (air, eau, chaleur). Le laps de temps qui s'écoule entre l'exposition à l'énergie et l'apparition du traumatisme est bref » (Holder Y, Peden M, et Krug E 2004).

L'individu est ainsi exposé à un choc violent, physique et/ou psychologique, qui va provoquer le traumatisme en passant par l'impact du système sensoriel. Ce « transfert [...] excessif d'énergie qui dépasse le seuil de tolérance » impacte en premier lieu le système sensoriel du sujet, quel que soit ses modalités (proprioceptive, auditive, gustative, olfactive, visuelle), par son caractère soudain, inhabituel et imprévisible. Il s'agit d'une « effraction sensorielle » : le sujet reçoit une quantité d'énergie brutale et non reconnue par le système sensoriel dans son fonctionnement habituel, créant la « lésion » (Oesterle 2013; L. Stevens, Bregulla, et Scheele 2024; Foertsch et al. 2019).

Cette « effraction sensorielle », causée par le choc traumatique, diffère d'une situation de « nouveauté sensorielle » à laquelle l'individu s'adapterait car implique la notion de menace de l'intégrité physique ou psychique. Le DSM 5 conditionne le trouble de stress post traumatique (TSPT) comme ce contexte spécifique où le sujet est « confronté à la mort ou à une menace de mort, à une blessure grave ou à des violences sexuelles » (American Psychiatric Association 2013a). L'effraction sensorielle soudaine et imprévisible, dans un contexte de danger vital imminent, va générer en cascade

la production d'émotions de stress (Bonnard-Couton et al. 2019). Cette détresse réactionnelle physiologique intense peut alors aller jusqu'à des réactions défensives de dissociation traumatique (Tarquinio et Auxéméry 2022; Speck et al. 2023). A partir de ces émotions réactionnelles traumatiques, l'individu va également produire des schémas de pensées qui vont reconditionner son regard sur lui-même, le monde qui l'entoure et ses liens sociaux (Jeon et Bae 2022; Fleming, Harnett, et Ressler 2024).

La littérature scientifique cible également des travaux étudiant les expériences hallucinatoires et symptômes psychotiques dans les suites d'un évènement traumatique et/ou TSPT (Langlois 2020a). Ces travaux donnent lieu à la proposition de modèles psychopathologiques explicatifs de l'évolution d'un traumatisme vers des distorsions sensorielles et hallucinations ainsi que des troubles associés (anxieux, thymiques et psychotiques) (Bloomfield et al. 2021).

L'hypothèse de ce travail est la proposition d'une compréhension clinique en « cascade » du psycho traumatisme entre cognition sensorielle, cognition émotionnelle et cognition sociale. L'impact de l'effraction traumatique sur l'appareil perceptif déstabiliserait les repères sensoriels en induisant un biais dans le traitement des informations sensorielles. Cela provoquerait en cascade un biais de traitement des émotions et des schémas de pensées du sujet. Ce traitement biaisé des informations du quotidien pourrait alors entretenir une altération de la perception de soi et de son environnement et favoriser l'évolution vers une souffrance psychique. Un évènement traumatique déstabilisant les cognitions sensorielles, émotionnelles et sociales de l'individu, le rend vulnérable au trouble de stress post traumatique (TSPT) et ses troubles psychiatriques associés dont la présence de phénomènes hallucinatoires.

Nous exposerons ce travail en débutant par une revue de la littérature afin de poser les concepts de cognitions sensorielle, émotionnelle, sociale et leur atteinte dans le psycho traumatisme. Nous aborderons ensuite les différents travaux mettant en évidence les liens entre troubles de perception (expérience hallucinatoire et distorsion sensorielle) et psycho traumatisme.

Deux sujets d'études de recherche clinique prospectifs et longitudinaux ont été réalisés. Chacun d'eux évaluent cette proposition de compréhension clinique en « cascade » du psycho traumatisme dans deux populations différentes :

- Le premier projet est composé de deux études prospectives longitudinales évaluant les marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale associés aux hallucinations acoustico-verbales non psychotiques chez des enfants et des adolescents présentant un TSPT. L'objectif de ce projet était de mettre en évidence l'association des marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale avec l'évolution des HAV et des diagnostics psychiatriques associés.
- Le deuxième projet est une étude prospective longitudinale évaluant l'impact émotionnel associé à une distorsion sensorielle olfactive chez l'adulte dans les suites d'une infection au COVID-19. L'objectif de ce projet était de mettre en évidence l'association du marqueur de cognition sensoriel, qu'était la perte d'odorat, avec les marqueurs de cognition émotionnelle évalués par la qualité de vie, l'expérience hédonique et les dimensions anxieuse et dépressive.

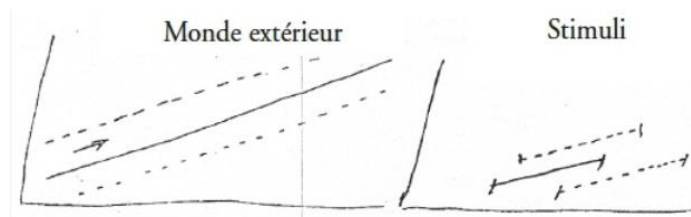
Nous discuterons enfin la mise en commun des résultats de ces deux sujets d'étude de recherche clinique afin d'apporter des réponses à notre hypothèse principale et proposer des axes de cliniques et thérapeutiques issus de ces travaux.

II. Problématique

A. Les cognitions sensorielles, émotionnelles et sociales dans le psycho traumatisme

Le traitement des informations par l'individu avec son environnement est un sujet historiquement décrit par Sigmund Freud en 1895 dans *Esquisse d'une psychologie* (Freud 1895). Dans cet ouvrage il élabore un modèle de compréhension des processus psychiques en décrivant le « fonctionnement de l'appareil psychique » selon deux systèmes de neurones : φ , liés aux quantités d'énergie provenant de l'extérieur du corps et ψ , liés aux quantités d'énergie provenant de l'intérieur du corps. Il ajoute également un troisième système de neurones ω , dit perceptif : « coexcité lors de la perception [...] et dont les états d'excitation fournissent les différentes qualités, c'est-à-dire des sensations conscientes » (figure 1). Ce texte est moderne dans sa proposition d'un modèle selon lequel des systèmes de traitement d'informations internes et externes s'articuleraient entre eux pour traiter les informations sensorielles provenant du monde extérieur afin d'en donner une représentation psychique au sujet.

Figure 1 : Le fonctionnement de l'appareil (Freud 1895)



Dans une approche cognitive plus actuelle, le terme de cognition se définit comme « l'ensemble des connaissances que le sujet a du monde et de lui-même, et comme l'ensemble des processus qui permettent d'acquérir ces connaissances » (Lindsay et Norman 1980) et renvoie à la notion de traitement de l'information.

Dans les classifications internationales, le TSPT est caractérisé par un ensemble de symptômes se développant suite à l'exposition à un événement traumatique : reviviscences traumatiques (souvenirs intrusifs, flashback, cauchemars), trouble dissociatif (dépersonnalisation, déréalisation), stratégie d'évitement physique et psychique, perturbations de la cognition (mémoire, attention), dysrégulation émotionnelle, hyperéveil neurovégétatif, exacerbation de l'hypervigilance (American Psychiatric Association 2013a; Tarquinio et Auxéméry 2022). Le traitement cérébral et neurobiologique des expériences traumatiques entraîne un bouleversement à la fois sensori-moteur (réponses physiques, sensorielles, sensations, mouvement), émotionnel (affects, émotions) et cognitif (pensées, croyances, interprétations et autres cognitions) (Minton, Ogden, et Pain 2015). La description clinique de ce trouble psychiatrique met en évidence une atteinte des champs cognitifs sensoriel, émotionnel et social.

A partir des données de littérature, nous étudions ce que sont les cognitions sensorielle, émotionnelle et sociale ainsi que l'impact du TSPT sur elles. Puis nous présenterons les données de la littérature

concernant l'articulation entre le traumatisme et l'impact cognitif sensoriel, émotionnel et social dans le développement des symptômes de TSPT et hallucinatoires.

1. La cognition sensorielle

La cognition sensorielle concerne le traitement des informations sensorielles (la vue, l'odorat, le goût, l'ouïe, le toucher) à partir des organes sensoriels jusqu'au cerveau. La perception, en permanence multisensorielle, met en jeu des milliards de neurones qui traitent les informations captées et traduites par les organes sensoriels, les intègrent en fonction de nos expériences et nous donnent une interprétation du monde (Synapses, La main à la pâte 2020). L'interprétation globale que le cerveau donne du monde est suffisamment correcte pour permettre d'avoir une représentation pertinente de l'environnement et d'agir avec efficacité. Le sujet évolue en confiance dans ce qu'il perçoit du monde environnant. Cette confiance est le résultat de millions d'années d'évolution, pendant lesquelles les sens ont assuré la survie et l'adaptation de l'individu.

Les travaux scientifiques ont montré la différence qui existe entre le monde qui nous entoure et le traitement des informations sensorielles que nous en faisons. Les travaux de Müller en 1838 introduisent une distinction entre le « stimulus » qui est physique et la « sensation » qui répond à des paramètres physiologiques c'est-à-dire aux variations de « l'état des nerfs sensoriels » (Delorme 2003) : « Nous admettons que les choses sont telles que nous les percevons. En fait notre représentation du monde extérieur est fautive. Elle est le produit de notre cerveau [...] ce que nous percevons ordinairement du monde dépend étroitement des activités de notre cerveau et de nos sens » (Lazorthes 1999). La question se pose alors de savoir si la perception est un enregistrement de stimuli à l'identique d'une réalité ou si cette perception est issue d'un apprentissage à partir des expériences et des résultats de nos actions sur l'environnement ? Helmholtz (1855) différencie le stimulus comme une énergie physique et la sensation comme l'intensité et la qualité de cette énergie. Il propose de ne pas présenter la perception comme un constat de la réalité fondée sur les données sensorielles mais résultant d'*inférences perceptives inconscientes* fondée sur l'expérience, c'est-à-dire combinant les sensations et leurs représentations pour un individu (Delorme 2003). Ainsi l'expérience passée du sujet interviendrait dans la perception de ses sensations au stimulus réceptionné. La *théorie subjectiviste* de la perception affirme que « la supposition perceptive est déterminée par la signification de la situation pour le sujet percevant ainsi que par les buts spécifiques qu'il vise au moment de faire son choix perceptif » faisant ainsi de la perception une expérience individuelle. La *théorie de l'hypothèse* de Bruner (1951) soutient que les perceptions sont des hypothèses inconscientes qui s'appuient sur l'expérience passée mais également sur un ensemble de facteurs non perceptifs : la motivation, les besoins, les valeurs personnelles, la personnalité, l'environnement social...

Sur le plan neurologique, l'influence des expériences apprises sur les perceptions sensorielles est également mise en évidence dans l'intégration corticale des messages sensoriels : « Les différentes aires du cortex mémorisent et intègrent les informations, tandis qu'un système de recherche des comportements programmés forme des protocoles prédéfinis qui sont ou ne sont pas retenus dans nos actes conscients selon leur importance en termes d'économie physique et d'efficacité dans l'accomplissement de l'action projetée. Selon le niveau de hiérarchie de l'intégration cérébrale, les niveaux des motivations ou des pulsions agissent sur les systèmes pour enclencher le comportement le plus satisfaisant selon le besoin et l'attente du sujet, selon sa personnalité, selon le degré

d'incitation, selon les acquisitions antérieures. Le passage à l'acte comportemental dépend donc des informations en mémoire, des expériences liées au conditionnement et à l'apprentissage et enfin, de l'intelligence et de sa structuration particulière » (Math, Kahn, et Vignal 2008).

D'autres exemples montrent que la perception sensorielle ne reflète pas ce qui est physiquement présent dans le monde environnant : un biais quantitatif ou qualitatif du traitement de l'information peut être la source d'illusions (erreur de perception sensorielle) et d'hallucination (production sensorielle). On peut les attribuer à des conditions de stimulations inhabituelles affectant le système sensoriel ou à une composante cérébrale (Delorme 2003).

L'ensemble de ces travaux soutient ainsi l'idée que la perception sensorielle est spécifique à l'individu : elle résulte du stimulus réceptionné par l'appareil sensoriel mais aussi des expériences sensorielles passées et d'autres facteurs propres au sujet.

La cognition sensorielle dans le psycho traumatisme

Dans le TSPT, de nombreux symptômes sont déclenchés par des stimuli sensoriels (intrusion sensorielle, flash-back, hypervigilance et éveil neurovégétatif...) ou s'expriment via des mécanismes sensoriels (épisode dissociatif, réaction physiologique de détresse physique lors d'une exposition à un facteur de stress...) (Bonnard-Couton et al. 2019). Il existe une forte composante sensorielle dans la symptomatologie du TSPT et il apparaît indispensable de comprendre le rôle que joue le traitement de ces informations sensorielles dans le trouble.

Les travaux scientifiques récents s'intéressent à l'impact du TSPT sur le traitement sensoriel ainsi que les caractéristiques structurelles et fonctionnelles des régions cérébrales sensorielles liées à la sévérité du trouble (Fleming, Harnett, et Ressler 2024). La modulation sensorielle, c'est-à-dire l'augmentation ou la diminution de l'activité du cortex sensoriel en réponse aux stimuli, explique l'altération du traitement de toutes modalités sensorielles : la vision (Marlatte et al. 2022; L. Shalev, Paz, et Avidan 2018; Elman et al. 2018), l'audition (Zhutovsky et al. 2021; Concina et al. 2018), la fonction somatosensorielle (Kearney et Lanius 2022; Tesarz et al. 2020) et l'olfaction (Wilkerson et al. 2018; Cortese et al. 2017). Dans le TSPT, les déficits de modulation sensorielle peuvent entraîner une sur/sous-réactivité du cortex sensoriel en présence de stimuli et peuvent conduire à des symptômes tels que des états d'hypervigilance (Yochman et Pat-Horenczyk 2020) ou des phénomènes dissociatifs sous la forme d'une hypo-réactivité aux stimuli déclencheurs (Acevedo et al. 2018).

Ainsi dans TSPT, l'altération du système de modulation sensorielle par l'atteinte des structures cérébrales impliquées permet par exemple d'expliquer que la mémoire contextuelle des événements traumatiques est altérée en raison d'un dysfonctionnement du système hippocampique, tandis que la mémoire des détails sensoriels est améliorée en raison de l'impact amygdalien sur les cortex sensoriels (Marlatte et al. 2022).

Un autre exemple peut être cité pour mettre en évidence l'impact du TSPT sur les structures cérébrales régulant les cognitions sensorielles : le thalamus est étudié comme une structure clé de l'intégration sensorielle, qui traite et convertit les entrées sensorielles provenant de diverses expositions traumatiques, telles que la vision, le son, le goût et le toucher, avant de les transmettre au cortex cérébral (Ishizu et al. 2021). Les approches thérapeutiques ciblent le thalamus et son action sur l'atténuation des symptômes du TSPT (Yang et al. 2023; Yoshii 2021) : en agissant comme un nœud dans les circuits neuronaux de désensibilisation et de retraitement des mouvements oculaires (EMDR)

(Baek et al. 2019) mais également dans d'autres approches thérapeutiques de neurofeedback et thérapie d'exposition (Misaki et al. 2021).

Sur le plan développemental, des travaux récents ont étudié l'association entre un traumatisme au début de la vie et le dysfonctionnement du traitement sensoriel. Les systèmes neurophysiologiques (modulation du stress, régulation émotionnelle) étant en cours de maturation, la trajectoire développementale des jeunes enfants peut être perturbée (Perry et al. 1995). Les enfants exposés à un stress traumatique continu présentent des schémas de modulation sensorielle altérés et des déficits ultérieurs dans le traitement sensoriel général (Yochman et Pat-Horenczyk 2020). Jeon et al. (Jeon et Bae 2022) mettent en évidence, dans une population adolescente, une corrélation significative entre le score de traumatisme dans l'enfance et les scores de traitement sensoriel mais aussi des difficultés de régulation émotionnelle avec une augmentation des émotions négatives. Pour un enfant ou un adolescent en situation de maltraitance, l'expérience traumatique est perçue par la vue, l'ouïe et le toucher, et la peur des abus et de la violence, accumulée de manière répétée, est ressentie par le corps (Harricharan, McKinnon, et Lanius 2021). Sur la base du modèle de Dunn (Dunn 1997), il a été rapporté que les organes sensoriels présentent une hypersensibilité aux stimuli sensoriels externes dans un contexte de TSPT (Harricharan, McKinnon, et Lanius 2021; Engel-Yeger, Palgy-Levin, et Lev-Wiesel 2013).

Les cognitions sensorielles jouent un rôle l'identification et l'intégration du processus cognitif du TSPT. La littérature questionne également l'hypothèse d'une prédisposition sensorielle pouvant exister bien avant l'exposition au traumatisme. Pour un même événement traumatique, où chaque individu peut développer une symptomatologie différente, cela supposerait que les personnes présentant des altérations préexistantes du traitement sensoriel soient plus susceptibles de développer un dysfonctionnement sensoriel et une vulnérabilité au TSPT (Fleming, Harnett, et Ressler 2024). Toutefois, il convient de noter que ces atteintes antérieures de la modulation du traitement sensoriel ont été associés à des schémas neuronaux distincts de ceux associés au TSPT (Acevedo et al. 2018).

Les travaux de littérature mettent en évidence dans le TSPT un dysfonctionnement au niveau de la distinction entre des stimuli menaçants et des stimuli non menaçants, ce qui ouvre ainsi un champ de compréhension des symptômes et des mécanismes du TSPT (Harricharan, McKinnon, et Lanius 2021; Mirman et al. 2021; Kim et al. 2019). En effet, l'exposition à un traumatisme et le développement ultérieur du syndrome de stress post-traumatique impliquent une interaction entre les circuits de l'identification sensorielle et de l'attribution émotionnelle (de menace ou non) des stimuli (Fleming, Harnett, et Ressler 2024). Les recherches en imagerie fonctionnelle (Gilboa et al. 2004) expliquent cela par une hyperréactivité de l'amygdale, berceau des émotions et des réactions d'alerte, dans le TSPT. Ces travaux mettent en évidence deux points essentiels dans la compréhension des mécanismes du TSPT :

- 1) la dysrégulation sensorielle qui participe à la dysrégulation émotionnelle (A. Y. Shalev et al. 2000; Engel-Yeger, Palgy-Levin, et Lev-Wiesel 2013; Devine et al. 2020; Yochman et Pat-Horenczyk 2020; Joseph et al. 2021) comme par exemple l'hypervigilance et les reviviscences traumatiques réactionnelles à un facteur déclencheur atténué comparé au traumatisme initial ;
- 2) l'attribution erronée du caractère menaçant de ce facteur déclencheur activant à tort l'état d'alerte et la peur chez le sujet ainsi que les symptômes de TSPT (Harricharan, McKinnon, et Lanius 2021). Ainsi l'exposition à un facteur traumatique active les régions impliquées dans les circuits de la peur (le cortex préfrontal, l'amygdale, l'hippocampe...) et joue un rôle dans l'hyperexcitation sensorielle liée au TSPT (Ruat et al. 2021).

Le trouble de dissociation traumatique est un exemple de cette articulation entre cognition sensorielle et émotionnelle. La dissociation, fortement associé au traumatisme initial, agit comme une réponse adaptative à une menace identifiée comme inévitable. Les mécanismes neurobiologiques sont mis en place pour supprimer la submersion sensorielle et émotionnelle comme par exemple des états d'hyposensibilité sensorielle, y compris l'analgésie/anesthésie, suggérant des seuils neurologiques accrus pour l'enregistrement sensoriel (Nijenhuis et al. 1998). Pour citer d'autres exemples, la dépersonnalisation correspond à l'hypo-responsivité sensorielle somatique, tandis que la déréalisation suggère une hypo-responsivité sensorielle extéroceptive (Kearney et Lanius 2022).

Au sujet de la cognition sensorielle, nous retenons que :

- La perception sensorielle est une expérience individuelle. La perception que le sujet a de son environnement n'est pas à l'identique de la réalité mais issue des expériences et apprentissages antérieurs de l'individu.
- Cette adaptation individuelle se développe notamment par un phénomène de modulation sensorielle, soit l'augmentation ou la diminution de l'activité du cortex sensoriel en réponse aux stimuli.
- Les travaux de littératures étudiant le TSPT rapportent un impact du traumatisme sur les structures cérébrales impliquées dans la modulation sensorielle. L'altération du traitement des informations sensorielles sur le plan neurobiologique apporte un modèle explicatif dans la clinique du TSPT.
- Le traitement des informations sensorielles d'un stimulus est étroitement lié à l'émotion (la peur dans le TSPT) qu'attribue l'individu à ce stimulus. Cette association entre cognition sensorielle et émotionnelle est bidirectionnelle : dans un sens, l'exposition à un évènement traumatique entraîne le traitement sensoriel du stimulus associé à la peur dans une situation menaçante ; dans un autre sens, l'exposition à une situation identifiée comme menaçante entraîne le traitement émotionnel de la peur qui réenclenche les perceptions sensorielles associées.

Ces mécanismes neurobiologiques mettent en évidence l'impact du traumatisme dans l'articulation dans cognitions sensorielles et émotionnelles à l'œuvre dans le fonctionnement psychique de l'individu présentant un TSPT.

2. La cognition émotionnelle

Les cognitions émotionnelles étudient le traitement des informations émotionnelles d'un individu, leur déclenchement et articulations avec les autres cognitions. En 1872, les travaux de Charles Darwin *The Expression of the Emotions in Man and Animals* (Darwin et Prodger 1872) posent les fondements de la cognition émotionnelle en décrivant que l'expression des émotions seraient innées, universelles et avec une fonction communicative. Par la suite en 1884, les auteurs William James et Carl Lange proposent l'hypothèse que lorsqu'un individu est exposé à un contexte donné, ce sont les modifications corporelles qui provoquent l'identification des émotions : « nous avons peur parce que nous constatons que nous tremblons ». Dans cette hypothèse, la source des émotions proviendrait du notre système nerveux périphérique. A la fin des années 1920, les auteurs Walter Canon et Philip Bard défendent l'hypothèse selon laquelle la source des émotions est au contraire dans le système nerveux

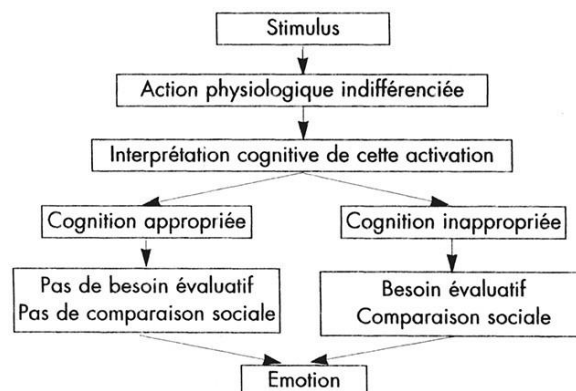
central, et les modifications corporelles des émotions (comme l'accélération du rythme cardiaque, la transpiration...) sont des conséquences de l'activation du système nerveux périphérique à l'évocation des émotions. Ainsi, pour James et Lange, les émotions peuvent ne pas être identifiées par le sujet, alors que pour Cannon et Bard au contraire, c'est l'identification de l'émotion qui favorise les modifications corporelles (Da Silva Neves 2011).

La théorie de James-Lange est reprise en 1962 dans les travaux scientifiques de Schachter et Singer (Schachter et Singer 1962) qui expliquent qu'un état émotionnel est issu de l'interaction de deux composantes : une « activation physiologique », et une « cognition appropriée » à cet état d'activation. Ici la perception de stimuli induit une réaction sensorielle physiologique nécessaire à l'identification de l'émotion. Les expériences passées du sujet sont également nécessaires pour interpréter, comprendre et nommer ses émotions (Christophe 1998). « *C'est la cognition qui détermine si l'état d'activation physiologique sera labélisé comme « colère, « joie », « peur » ou autre* » (Schachter et Singer 1962). Cette théorie reconnaît l'importance des facteurs cognitifs dans l'activation mentale d'une émotion, mais elle tient l'activation de notre système nerveux périphérique comme préalable à cette activation.

Schachter pose ici surtout l'hypothèse que tout individu a besoin d'avoir une explication cohérente des changements de son état corporel. Si les individus n'ont pas d'explications immédiates à leur état d'activation, ils utiliseraient les réactions émotionnelles d'autrui comme cible de comparaison. Ainsi, la qualité de l'émotion serait alors directement fonction du contexte social (figure 2) (Christophe 1998).

En 1967, Herbert Simon, attribue le rôle de l'émotion à celui de générateur d'interruptions ou d'alarmes dans le flux continu du traitement de l'information par le système cognitif. Ces alarmes sont produites lorsque des modifications dans notre environnement (ou en nous-même) activent des états émotionnels intenses, agréables ou désagréables, et ont pour fonction de rediriger notre attention et nous détourner (provisoirement) de nos buts courants (Da Silva Neves 2011).

Figure 2. Représentation schématique de la théorie des émotions (Schachter et Singer 1962)



En 1984, les travaux de Mandler (Mandler G. 1984) décrivent que l'émotion serait issue d'un décalage entre un stimulus et les schémas cognitifs existants du sujet ce qui provoquerait alors des interruptions, blocages ou inhibitions des comportements habituels activant le système nerveux autonome. Ainsi un événement est décrit comme source de stress quand il provoque une interruption de l'activité, ou introduit une contradiction dans le déroulement habituel de l'activité, ce qui a pour effet d'augmenter la vigilance (Bastien et Bastien-Toniazzo 2002). Le stress, et toute réaction émotionnelle associée, dépendent donc de l'interprétation de la situation. Cela rejoint l'idée qu'un

même événement peut être stressant pour un sujet peu expérimenté et ne pas l'être pour un autre sujet plus expérimenté.

Lorsqu'un événement survient, un processus d'évaluation cognitive (sensorielle, émotionnelle et sociale) serait mis en place. Si cet événement est congruent avec un schéma cognitif préexistant (absence de décalage), il conduit à une évaluation positive et n'entraîne pas de rupture dans le déroulement de la séquence, mais plutôt une facilitation de l'action en cours de réalisation. Cette séquence entraînerait généralement l'occurrence d'émotions positives. Par contre, s'il n'y a pas de congruence entre l'événement et les schémas cognitifs préexistants, l'évaluation conduit à l'interruption de la séquence comportementale en cours, déclenche une rupture dans le processus de traitement cognitif et entraîne généralement une émotion négative (Christophe 1998).

L'approche évolutionniste soutient l'hypothèse que les émotions sont « des réactions transitoires, bio-psycho-sociales conçues pour aider les individus à s'adapter et à faire face à des événements qui ont des implications pour leur survie et leur bien-être » (Matsumoto D et Eckman P. 2009).

En 1982, les travaux d'Eckman proposent de catégoriser un nombre limité d' « émotions de base » (colère, peur, joie, tristesse, dégoût, surprise) et d' « émotions complexes » qui seraient un mélange des émotions de base (Eckman P. 1982). Les émotions de base auraient des caractéristiques communes : elles seraient présentes chez d'autres espèces que l'être humain, seraient de courte durée et déclenchées de façon rapide et automatique dans des conditions spécifiques d'émergence correspondant à des événements déclencheurs universels distincts. Les émotions de base auraient des réseaux neuronaux spécifiques et distincts (Joseph E. LeDoux 1996) ainsi que des patterns expressifs spécifiques et plus particulièrement les expressions faciales émotionnelles qui sont pour Eckman « le pivot de la communication entre les hommes » (Eckman P. 1982). L'auteur Izard propose de son côté une théorie des émotions différentielles où les émotions constitueraient le système motivationnel primaire du comportement humain (Izard CE et King KA 2009).

Ces différentes approches catégorielles sont débattues mais s'intègrent cependant dans une théorie développementale. Pour Izard et King, la cognition émotionnelle est un élément fondamental dans le développement de l'enfant contribuant à l'émergence de compétences interpersonnelles et à l'acquisition d'un comportement social adapté (Izard CE et King KA 2009).

Ces travaux scientifiques ont en commun d'étudier les processus cognitifs dans l'évaluation émotionnelle des stimuli et la régulation émotionnelle qui en résulte, notamment pour le stress et l'anxiété. Les travaux récents situent les processus d'évaluation dans une perspective dynamique, où l'évaluation identifie un état émotionnel qui en retour influence l'évaluation... (Da Silva Neves 2011)

L'étude neuropsychologique des circuits neuronaux impliqués dans la régulation de l'anxiété et de la peur atteste qu'il existe deux voies neuronales séparées assurant des fonctions spécifiques au cours de la réaction anxieuse, un circuit sous-cortical et un circuit cortical :

- Le circuit sous-cortical (amygdale, hypothalamus et hippocampe) impliqués dans des traitements des informations sensorielles et fournit une évaluation rapide, rudimentaire et inconsciente de la menace : assure l'activation et le maintien des réponses automatiques.
- Le circuit cortical fournit une analyse sémantique et une synthèse détaillées des informations perceptives : permet de moduler les réponses automatiques lorsque celles-ci s'avèrent inadaptées à la situation (Ledoux 1989; 1995).

La cognition émotionnelle dans le psycho traumatisme

Une grande variabilité d'états émotionnels négatifs sont décrit dans le TSPT : peur, sentiment d'impuissance et d'incapacité à se défendre, horreur, culpabilité, colère, honte. Cela s'accompagne d'autres symptômes tels que l'amnésie dissociative (l'incapacité de se souvenir d'au moins un aspect important de l'événement traumatique), une diminution de l'intérêt pour les activités significatives, un sentiment de détachement ou d'éloignement des autres et un sentiment d'engourdissement psychique, compris comme une incapacité persistante à éprouver des émotions positives (Dellanoce et al. 2024; Friedman, Keane, et Resick 2021; North et al. 2016).

La participation émotionnelle du souvenir traumatique constitue le pivot du diagnostic du TSPT. La dysrégulation émotionnelle dans le TSPT est symptôme défini par une réactivité émotionnelle exagérée lors de la détection de stimuli traumatiques (Etkin, Büchel, et Gross 2015). Cette dysrégulation émotionnelle concerne autant le traitement ascendant d'informations émotionnellement pertinentes (par exemple, difficultés dans l'identification des émotions) que le contrôle descendant inadapté des émotions (par exemple, difficulté adopter une stratégie d'adaptation appropriée) (Mennin et al. 2002; Fitzgerald, DiGangi, et Phan 2018). Des recherches réalisées sur la neuroimagerie ont permis d'identifier les modèles d'activité cérébrale des circuits de peur/stress impliqués dans la dysrégulation du TSPT (Dvir et al. 2014).

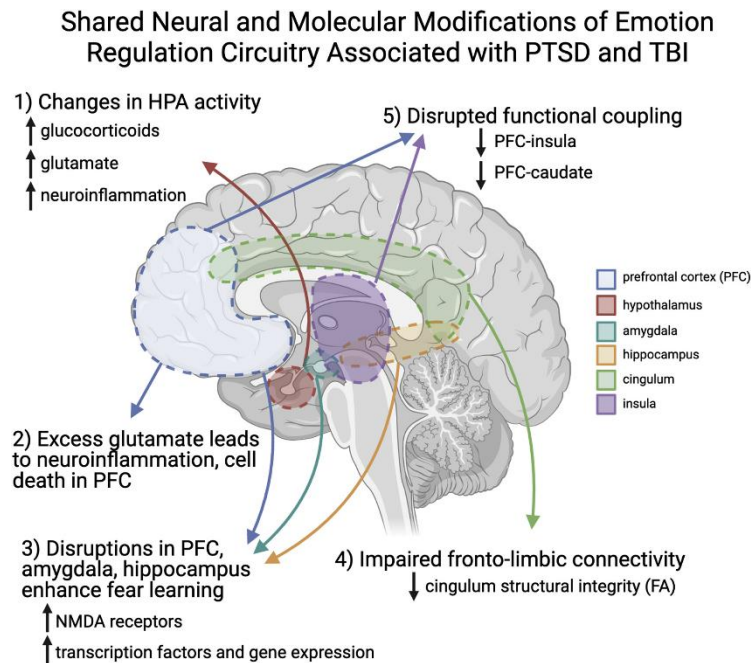
Les bases neurobiologiques de la régulation émotionnelle dans le TSPT reposent sur les régions sous corticales : l'amygdale, l'hippocampe, l'insula, le cortex préfrontal ventro médian et le cortex cingulaire antérieur (Fitzgerald, DiGangi, et Phan 2018; Martin et Ochsner 2016). La clinique du TSPT s'explique essentiellement par une atteinte de la modulation de l'activité des structures sous-corticales et du cortex préfrontal. Cela implique en cascade des modifications moléculaires dans les circuits de régulation du stress à long terme, notamment au niveau des neurotransmetteurs et des hormones libérés par l'axe hypothalamo--hypophyso-surrénalien (McEwen et al. 2015; Zuckerman et al. 2019) (figure 3).

La revue de la littérature de Fitzgerald et al. (Fitzgerald, DiGangi, et Phan 2018) expose les différentes altérations de modulation des structures cérébrales impliquées dans de la régulation des émotions dans le TSPT :

- **L'amygdale** et de **l'insula** présentent une hyperactivité en réponse à des stimuli véhiculant une menace (par exemple des visages), des images aversives et des signaux évoquant un traumatisme personnel chez les personnes atteintes de TSPT. L'absence de spécificité quant aux types de stimuli qui produisent une suractivation dans ces régions est révélatrice et suggère que les personnes présentant un TSPT possèdent une détection uniforme et exagérée de la menace et, par conséquent, une plus grande conscience intéroceptive des états émotionnels négatifs. L'**amygdale** présente également une hyperactivité en réponse à des stimuli inoffensifs, tels que des visages neutres. Cela suggère que le traitement de la vigilance est fondamentalement altéré chez les personnes souffrant du TSPT.
- Il existe également une hyperactivation de **l'hippocampe** en réponse à un contenu négatif général suggérant ainsi que les réponses apprises à la menace peuvent être trop généralisées.
- Le **cortex cingulaire antérieur** est impliqué dans le niveau de vigilance et est responsable d'un défaut de détection des erreurs permettant de différencier une menace réelle d'une menace imaginaire. Cela implique en cascade une atteinte de la capacité de résolution des conflits.

- Une activation modifiée du **cortex préfrontal ventro médian** est responsable de l'évaluation de la menace et du contrôle de l'éveil et peut expliquer la variabilité des symptômes de peur et d'émotions négatives observés chez les patients atteints de TPST.

Figure 3. Modifications neuronales et moléculaires associées au trouble de stress post-traumatique (Weis et al. 2022).



Comme présenté précédemment, l'amygdale est la région du cerveau impliquée dans la reconnaissance et la coordination émotionnelles en réponse aux stimuli, y compris les expressions faciales émotionnelles (Adolphs 2002; Calder, Lawrence, et Young 2001; Davis et Whalen 2001; J. E. LeDoux 2000). Les individus atteints de TSPT montrent une hyperréactivité de l'amygdale à des stimuli émotionnels négatifs, par rapport aux groupes témoins (Fonzo et al. 2010; Rauch et al. 2000; Shin et al. 2005; J. S. Stevens et al. 2013). Mais les travaux scientifiques montrent que cette réactivité serait le biomarqueur le moins stable dans les mécanismes neurobiologiques impliqués dans le TSPT : si elle présente une réponse initiale élevée, elle diminue rapidement à force d'exposition répétée aux stimuli (Fischer et al. 2003; Phelps et al. 2001; Wright et al. 2001), en particulier chez les patients avec antécédents de maltraitance infantile (Kim et al. 2019). L'accoutumance de l'amygdale peut être un marqueur neurobiologique d'un modèle altéré de réactivité à la menace chez les personnes présentant une exposition au traumatisme dans l'enfance ou chronique, qui diffère du schéma typique d'hyperréactivité souvent observé dans le TSPT.

Sur le plan neurodéveloppemental, les événements traumatiques tels que la maltraitance ou négligence précoce peuvent déréguler le système neurobiologique en développement de l'enfant en réduisant sa résistance aux événements stressants, augmentant le risque d'adversité à l'âge adulte et entraînant des problèmes ultérieurs de régulation émotionnelle (Schoore 2003; Brown et al. 2008; Giotakos 2020). Les études montrent que les enfants qui grandissent dans l'adversité précoce sont plus susceptibles d'être émotionnellement réactifs au stress (Hart et Rubia 2012) et également moins capables de régulation émotionnelle (Steuwe, Lanius, et Frewen 2012; Lanius et al. 2010) : l'émotion sous-modulée est associée au schéma d'activation accrue de l'amygdale et de diminution de

l'inhibition préfrontale ; l'émotion surmodulée est associée à une inhibition préfrontale extensive de la ligne médiane de l'activité limbique.

Le défaut de reconnaissance et régulation émotionnelle dans le cadre d'un TSPT chronique participe en cascade au biais de cognition sensorielle et sociale. Les émotions de stress, et plus encore issus de traumatismes psychiques, engendrent un véritable remodelage structurel de l'architecture neuronale des aires cérébrales impliquées (McEwen et al. 2015). Le « traumatisme émotionnel » a de graves répercussions sur la fonctionnalité exécutive du cerveau, ce qui entraîne le développement de falsifications, de distorsions et de dérégulations des fonctions cognitives (Séguin et Zelazo 2005).

Au sujet de la cognition émotionnelle, nous retenons que :

- Il existe une étroite articulation entre les cognition sensorielle et émotionnelle dans l'identification d'une menace ou d'une situation de danger ou le déclenchement d'une émotion de peur.
- L'émotion agit comme un « système d'alarme » pour signifier qu'une situation évolue de façon différente qu'à l'ordinaire, rappelant l'individu à une attention ciblée sur la situation. Comme dans la cognition sensorielle, cela suggère que l'identification et la régulation des émotions sont influencées par l'expérience antérieure du sujet et ses schémas cognitifs existants.
- La cognition émotionnelle agit également comme une boucle dynamique : l'évaluation émotionnelle permet l'identification et la régulation de l'émotion qui influence la poursuite de l'évaluation en continu.
- La clinique du TSPT s'explique par une dysrégulation émotionnelle envahissante expliquées par une atteinte et puis une restructuration des structures cérébrales sous corticales dont les schémas d'action sont immédiat, rudimentaire et inconscients. L'altération du fonctionnement de ces structures cérébrales participent à modifier le jugement et le comportement des individus dans leur environnement et leurs interactions sociales.

La dysrégulation émotionnelle représente un symptôme envahissant pour le patient présentant un TSPT car entraînant une difficulté à reconnaître le danger réel, fait éprouver des émotions majoritairement négatives dans une vigilance constante qui parasitent ses capacités d'interagir avec son environnement.

3. La cognition sociale

La cognition sociale renvoie aux traitement des données liées aux interactions sociales par lesquelles l'individu donne du sens : à lui-même (ce qu'il ressent, pense, fait), aux autres et au monde qui l'entoure, ainsi qu'aux conséquences de ses pensées et de son comportement social (Ric et Muller 2017). Il s'agit de l'identification et l'interprétation d'objets et événements sociaux mais aussi l'influence des facteurs sociaux sur la perception, l'émotion et la pensée (mémoire et raisonnement). L'ensemble de ces processus cognitifs est un élément indispensable aux capacités d'interactions sociales d'un sujet.

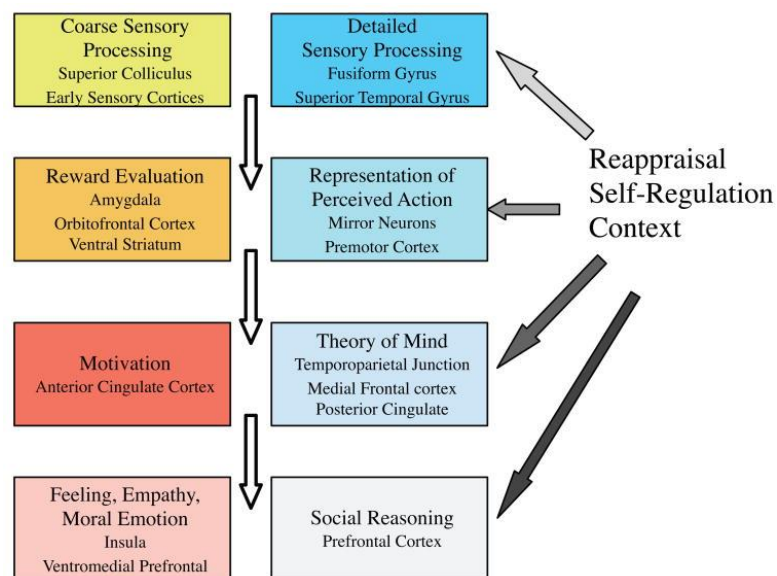
Le National Institute of Mental Health (NIMH), (Green et al. 2008) décrit quatre domaines composant la cognition sociale :

- **La théorie de l'esprit** : qui représente la capacité pour un individu de comprendre et d'anticiper la pensée de l'autre (ce qu'il éprouve, désire, sait ou pense) et de comprendre ses intentions,
- **Le traitement émotionnel (perception et production)** : correspondant à la capacité de lecture des émotions ressenties par l'individu mais aussi exprimées sur les visages et véhiculées par le langage de l'autre,
- **La perception et les connaissances sociales** : se réfère à la capacité d'identifier les indices sociaux issus du comportement d'autrui dans un contexte social donné. Cette capacité concerne la notion des connaissances sociales liées aux règles et conventions sociales. Il est abordé les questions de la perception des groupes, des préjugés, des stéréotypes ou encore des idéologies,
- **Le style d'attribution** : concerne la façon dont une personne explique les causes d'un événement positif ou négatif dans une situation donnée.

La cognition sociale s'intéresse ainsi à l'ensemble des processus cognitifs impliqués dans les interactions sociales et associés à l'observation, l'interprétation et le traitement des informations sociales. Elle exige des systèmes neuronaux qui traitent la perception des signaux sociaux et qui relient cette perception à la motivation, à l'émotion et au comportement adaptatif (Adolphs 2001). Les capacités de cognition sociale favorisent le développement d'une compétence sociale adéquate et d'une adaptation pour un bon fonctionnement du sujet en société. Ces compétences représentent une condition naturelle des êtres humains, dont le caractère indispensable apparaît quand elles sont altérées dans le contexte de troubles psychiques (Couture, Penn, et Roberts 2006).

Les régions clés du cerveau social comprennent l'amygdale, le cortex préfrontale et fronto-orbital, le cortex cingulaire antérieur, la région temporale supérieure, la jonction temporo-pariétale, le gyrus fusiforme et l'insula (Adolphs 2009) (figure 4).

Figure 4. Schéma de l'ensemble des processus cognitifs impliqués dans la cognition sociale (Adolphs 2009)



La cognition sociale répond à un processus neurodéveloppemental de l'enfance jusqu'à l'âge adulte (Beaudoin et Beauchamp 2020). L'interaction sociale débute dès les premiers moments de vie : le premier sourire social (Murray et Schaller 2016), l'imitation (Meltzoff et Moore 1989), la synchronie parent-enfant (Feldman 2007), les boucles interactionnelles (Bourvis et al. 2018) et l'attention conjointe (Kristen et al. 2011). Les travaux de littérature relient le développement de la cognition sociale aux théories de l'attachement (Dvir et al. 2014; Morán-Kneer et al. 2022) en partant du postulat que la cognition sociale se développe dans le contexte des interactions précoces et de soins vécues dans la petite enfance (Fonagy et al. 2002), facilitant la formation de styles d'attachement qui peuvent influencer le fonctionnement psychologique tout au long de la vie (Bowlby 1980).

Les stimuli sociaux exigent des individus qu'ils acquièrent et affinent une grande diversité de capacités au cours du développement leur permettant de percevoir, de reconnaître, de traiter, d'interpréter et de répondre à des signaux sociaux souvent subtils, multiples, contradictoires et changeants. Le perfectionnement de ces diverses capacités contribue à la compétence sociale d'un individu tout au long de sa vie (Beaudoin et Beauchamp 2020). Les capacités de cognition sociale d'un individu correspondent à des modèles de compréhension pluridisciplinaires développementaux, biopsychosociaux et socio-cognitifs (Beauchamp et Anderson 2010), reliés à l'environnement du sujet. Elles sont donc étroitement reliées aux cognitions sensorielles et émotionnelles du sujet (Belin 2006; Y. Jiang et He 2006; Olausson et al. 2002; Stern et McClintock 1998; Savic et al. 2001).

La cognition sociale dans le psycho traumatisme

L'atteinte de la cognition sociale dans le TSPT représente un véritable handicap fonctionnel (Couette et al. 2020). Les études scientifiques observent la cognition sociale chez des adultes atteintes de TSPT ayant été exposés à des traumatismes dans l'enfance (maltraitance...) (Luke et Banerjee 2013). Les travaux de Nazarov et al. rapportent que les femmes atteintes de TSPT résultant d'un traumatisme de l'enfance présentent des atteintes des capacités de théorie de l'esprit, en particulier lorsque cela concerne l'interprétation des interactions familiales. De plus, les personnes atteintes de TSPT présentent des temps de réaction plus lents pour la reconnaissance des états mentaux complexes à partir d'expressions faciales des émotions par rapport à des sujets sains (Nazarov et al. 2014). Ces travaux montrent également que l'exposition aux traumatismes chez l'enfant est associée à un développement atypique à long terme dans l'interprétation des indices prosodiques avec des implications dans la transmission intergénérationnelle des traumatismes (Nazarov et al. 2015). Les auteurs Barzilay et al. démontrent une association entre l'exposition au traumatisme et la modification de la cognition sociale avec une meilleure identification des expressions de colère chez les sujets masculins exposés au stress et des performances moins bonnes dans la différenciation de l'intensité des expressions heureuses chez les sujets féminins exposés au stress (Barzilay et al. 2018). Certains travaux ont tenté de différencier quelle type de cognition sociale serait le plus altérée dans le cas d'un TSPT : les résultats ont indiqué des déficits dans les domaines de la théorie de l'esprit et de la reconnaissance des émotions (Plana et al. 2014), mais également les règles de situations sociales (Janssen et al. 2022).

L'exposition à des événements traumatiques dans l'enfance est associée à un large éventail de déficiences développementales et psychosociales notamment par la dysrégulation émotionnelle (Dvir et al. 2014; A. Powers et al. 2015). Des travaux réalisés chez l'adolescents subissant des maltraitances montrent que les adolescents négligés ont présenté des capacités de cognition sociale plus faibles dans la reconnaissance émotionnelle et la théorie de l'esprit, ainsi qu'une diminution de l'empathie (Trujillo-

Llano et al. 2024). Les études rapportent qu'un évènement traumatique qui serait survenu lors de périodes de développement pivots pourrait accroître la vulnérabilité à l'apparition de troubles psychiques associées à des atteintes des cognitions sociales (Sasson et Pinkham 2018). Pour clarifier les atteintes de cognition sociale liées aux maltraitances infantiles, il faut tenir compte non seulement du type de mauvais traitements, mais aussi de leur âge de début et temporalité et cela peut expliquer notamment les différences de résultats dans les études (Fares-Otero et Schalinski 2024).

Les travaux de littérature étudiant la cognition sociale dans le traumatisme sont des ouvertures vers l'étude des comorbidités psychiatriques associées au TSPT : dépression (Y. Liu et al. 2023), trouble bipolaire (Morán-Kneer et al. 2022; Ríos et al. 2019), émergence de trouble psychotique (Pedruzo et al. 2023). En effet, selon les auteurs, la cognition sociale aurait un rôle potentiel de médiateur entre l'exposition aux traumatismes et la psychopathologie émergente ultérieure (Sasson et Pinkham 2018). Les patients atteints de dépression présentent des traumatismes infantiles plus graves et une cognition sociale anormale avec une altération spécifique de l'empathie et de la reconnaissance des émotions faciales (Y. Liu et al. 2023). D'autres travaux rapportent que la survenue de traumatismes infantiles chez des patients ayant développé un trouble bipolaire à l'âge adulte serait lié à de moins bonnes performances cognition sociale comparé à des individus ayant un trouble bipolaire sans traumatisme (Gama et al. 2017; Russo et al. 2015; Martino, Samamé, et Strejilevich 2016). Le traumatisme dans l'enfance apparait associé à une forme clinique de trouble bipolaire d'apparition précoce, d'une durée de phase thymique plus longue de la maladie avec une symptomatologie dépressive plus élevée ainsi qu'une altération de la cognition sociale spécifique dans la reconnaissance de la colère (Russo et al. 2015). La littérature démontre également que l'expérience du traumatisme dans l'enfance (et plus particulièrement la négligence) a un impact sur la reconnaissance des émotions et les capacités de théorie de l'esprit chez les patients atteints de schizophrénie (Rokita et al. 2019).

Les études de neuroimagerie dans le TSPT mettent en évidence les structures cérébrales impliquées dans la symptomatologie du trouble qui sont celles impliquées dans les cognitions émotionnelle et par conséquent également sociale :

- L'**amygdale**, impliquée la reconnaissance de la peur, permet la détection des stimuli émotionnels et la régulation des émotions (Adolphs 2010). Par l'influence du cortex orbito-frontal (via le thalamus) l'amygdale peut évaluer la valence émotionnelle des stimuli en fonction du contexte et déterminer la justesse d'une réponse possible (Hiser et Koenigs 2018). Or dans le TSPT, l'hyperactivité de l'amygdale face à un stimulus neutres et stressants, détecte de façon exagérée la menace ce qui peut favoriser la survenue souvenirs intrusifs et vivants dans une situation sociale donnée. Cette suractivité provoque une baisse d'activité du cortex préfrontal et ainsi limite son action inhibitrice pendant les réponses au stress des souvenirs traumatiques (Couette et al. 2022).
- L'atteinte de l'**hippocampe** dans le TSPT contribue à réduire la discrimination entre les contextes sûrs et les contextes dangereux (Fitzgerald, DiGangi, et Phan 2018). Il existe ainsi sur le plan de la cognition sociale une erreur de théorie de l'esprit et d'attribution de danger dans une situation donnée.
- Le **cortex préfrontal médian**, sous activé dans le TSPT, impacte la théorie de l'esprit (Carrington et Bailey 2009; Schurz et al. 2014) par une atteinte dans l'identification et la régulation de la peur et l'empathie (Shamay-Tsoory et al. 2003).
- Le **cortex cingulaire antérieur** est impliqué dans la régulation des émotions et les processus d'apprentissage probabilistes, permettant l'intégration de nouvelles normes sociales et de récompenses (Apps, Rushworth, et Chang 2016). Dans le TSPT, cela majore l'hypervigilance et

la difficulté à inhiber une réponse émotionnelle ou un comportement automatique (épisode dissociatif) (Schiavone et al. 2021).

- L'**insula** permet de réaffecter l'attention en réponse à des stimuli émotionnellement saillants (Uddin et al. 2017). Dans le TSPT, une activité accrue dans l'insula antérieure serait liée au traitement des réponses de la peur ou d'autres réponses émotionnelles négatives à des stimuli provoquant les symptômes, ainsi qu'aux symptômes dissociatifs (Carletto et Pagani 2017).
- La **jonction temporo-pariétale** est impliquée dans les processus de théorie de l'esprit en adoptant les perspectives d'autrui (Saxe et Kanwisher 2003). Dans le TPST, cette structure joue un rôle dans les phénomènes de dépersonnalisation et déréalisation (Harricharan et al. 2016).

Au sujet de la cognition sociale, nous retenons que :

- La cognition sociale résulte des cognitions sensorielle et émotionnelle par le traitement et l'intégration de l'ensemble des informations nécessaire à un individu pour évaluer et s'adapter à une situation sociale.
- La cognition sociale répond, comme les autres systèmes cognitifs, à un processus développemental en représente les bases théoriques du modèle d'interaction précoce et d'attachement.
- La cognition sociale joue un rôle de médiateur entre l'exposition d'un individu à un événement traumatique et l'émergence d'un trouble psychiatrique ultérieur.
- Les structures cérébrales impactées par un événement traumatique ainsi que le développement du TSPT sont impliquées dans les capacités de cognition sociale, également superposable aux cognitions sensorielle et émotionnelle.

Si les travaux de littérature peuvent établir un lien entre l'expérience traumatique et l'impact dans le développement et fonctionnement de la cognition sociale, les résultats sont encore limités pour valider que la cognition sociale altérée joue un rôle causal dans le développement psychopathologique du TSPT. De futures recherches longitudinales aideraient à préciser ces relations, en particulier en termes d'établissement de l'ordre temporel de l'exposition aux traumatismes, de la modification de la cognition sociale et des symptômes cliniques (Sasson et Pinkham 2018).

B. Les troubles de perception dans le psycho traumatisme

1. Les troubles de perception : distorsion sensorielle et expérience hallucinatoire

La distorsion sensorielle

Si l'hallucination est « la perception d'un objet sans objet à percevoir » (Symann et Hayez 2008), c'est-à-dire sans stimulation sensorielle réelle, la distorsion sensorielle ou l'illusion s'inscrit également comme un trouble de la perception mais d'un objet réel ou une « interprétation erronée fondée sur une perception normale » (Berrios 1996). La distorsion sensorielle diffère d'une observation objective du fait d'un jugement biaisé ou d'un raisonnement incorrect du sujet (Luyat 2014).

Les travaux de littérature rapportent des articulations entre perception et cognition pour expliquer ce phénomène (R. M. Ross et al. 2016). Deux modèles psychopathologiques existent pour comprendre

ces mécanismes (Nielsen, Nordgaard, et Henriksen 2022). Le premier décrit une interprétation anormale d'une perception normale (modèle à deux liens de Schneider) : ici la perception sensorielle est préservée et la distorsion sensorielle est issue d'une distorsion de la pensée (K. Schneider, Hirsch, et Shepherd 1974). Les auteurs rapportent que cette symptomatologie est favorisée dans un contexte d'anxiété ou de trouble de l'humeur (Jaspers 1997; Henriksen et Parnas 2019). Le deuxième modèle soutient que « la signification anormale n'est pas suscitée par la réflexion mais immédiatement par l'objet du fait de sa perception modifiée » (modèle à un seul lien de Matussek) (Matussek 1952). Les études plus récentes axent ainsi leurs recherches sur l'observation des compétences sensorielles (auditives, visuelles, tactiles, olfactives...) des organes sensoriels ou des données neurologiques associées (Whittom et al. 2023; Wincza et al. 2023; Rohr et al. 2022; Axelrod et al. 2017; Stevenson 2011).

En partant du principe qu'il existe un biais de perception, les études scientifiques soutiennent que les signaux intéroceptifs (par exemple proprioceptifs) informent l'organisme sur les objets externes (par exemple visuels), tout comme les signaux extéroceptifs informent l'organisme sur le corps selon les principes éprouvés d'intégration multisensorielle (Kirsch et Kunde 2023). Des changements dans la perception du corps et des objets au-delà du corps apparaissent si l'intéroception et l'extéroception fournissent des informations modérément déviantes sur le même événement multimodal. Ce modèle est illustré par l'expérience de la main en caoutchouc (« Rubber hand illusion ») (Botvinick et Cohen 1998). L'expérimentateur frotte simultanément la main en caoutchouc placée devant le sujet et la main gauche du sujet qui lui est caché : au bout de quelques minutes, le sujet sans les frottements sur la main en caoutchouc qu'il voit et craint la douleur si on pique cette « fausse main ». Cette expérience mobilise encore les travaux de recherche visant à établir des modèles explicatifs du phénomène (Zhao, Lu, et Zeng 2023).

L'expérience hallucinatoire

Les données actuelles de la littérature sont de plus en plus nombreuses pour décrire des expériences hallucinatoires en dehors d'un trouble psychotique (Renaud Jardri et al. 2014; Langlois 2020a) et plus particulièrement en population pédiatrique dont les premières descriptions cliniques sont anciennes (Aug et Ables 1971; Burke et al. 1985; Bruun et Budman 1999; Schreier 1998; 1999). Ces hallucinations sont également présentes en l'absence d'affections organiques (métaboliques, génétiques, infectieuses, neurologiques ou toxicologiques) et physiologiques (telles que les hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques) et diffèrent des productions imaginaires contrôlées.

Le DSM-5 qualifie l'hallucination de « perception sensorielle qui procure la même sensation immédiate de réalité qu'une perception en l'absence de stimulation externe de l'organe sensoriel intéressé » (American Psychiatric Association 2013). Il catégorise également exclusivement les « hallucinations auditives persistantes survenant en l'absence de toute autre caractéristique », dans le diagnostic « autre trouble du spectre de la schizophrénie ou autre trouble psychotique spécifié ». La littérature propose une approche dimensionnelle et nomme ces hallucinations « isolées », c'est-à-dire non associées à l'ensemble des symptômes permettant de retenir un diagnostic de trouble psychotique, comme des « expériences psychotiques » ou « symptômes psychotiques » (Johns et van Os 2001; Y. Auxéméry 2011). Ce modèle psychopathologique propose ainsi un continuum entre des signes infracliniques et des signes cliniques du « phénotype psychotique » (J. van Os et al. 2009) et plusieurs auteurs proposent de considérer les expériences hallucinatoires chez l'enfant et l'adolescent dans ce continuum (Linscott et van Os 2013a; de Leede-Smith et Barkus 2013).

Particularités de la population pédiatrique

Les expériences hallucinatoires chez l'enfant peuvent apparaître dès l'âge de 5 ans (Pignon et al. 2018; Edelsohn 2006a) avec une prévalence en population générale pédiatrique de 17 % chez les 9–12 ans et 7,5 % chez les 13–18 ans (I. Kelleher et al. 2012). Les hallucinations sont le plus souvent multimodale (Pignon et al. 2018). Cependant, les hallucinations acoustico-verbales (HAV) sont les plus rapportées, décrite dans la littérature avec une prévalence identique chez les enfants et les adolescents de 12% (Medjkane et al. 2020; Sikich 2013; Pilowsky et al. 2000).

La littérature décrit ces hallucinations comme un phénomène développemental (K. Maijer et al. 2017) lié à une immaturité psychique (Bartels-Velthuis et al. 2016; Rubio et al. 2012a). Ces hallucinations peuvent exister de façon isolée, sans autres symptômes psychotiques associés (idées délirantes, désorganisation de la pensée, trouble du comportement) et sans altérer les relations de l'enfant avec la réalité et son environnement (Escher et al. 2002). Elles peuvent cependant être contemporaines ou liées au risque de souffrances psychiques telles que des troubles thymiques, anxieux et comportementaux (Kim Maijer, Palmen, et Sommer 2017a; Healy et al. 2019), un risque suicidaire élevé (Fujita et al. 2015; Lindgren et al. 2017) et représenter un risque d'altération du fonctionnement de l'enfant au quotidien (Agn A. Bartels-Velthuis, Jenner, van de Willige, et al. 2010). L'expérience hallucinatoire chez l'adolescent est décrite comme plus congruente au trouble auquel elle est associée que chez l'enfant (Kim Maijer, Palmen, et Sommer 2017a; Schimmelmann et al. 2015; Ian Kelleher et al. 2012).

Dans la majorité des cas, les hallucinations chez l'enfant et l'adolescent sont décrites comme transitoires et bénignes (Rubio et al. 2012a; Agna A. Bartels-Velthuis, Jenner, van de Willige, et al. 2010). Cependant les études rapportent que la persistance des HAV signerait un mauvais pronostic d'évolution vers un trouble psychiatrique (Renaud Jardri et al. 2014; De Loore et al. 2011a). Leur persistante augmente le risque d'aggravation des troubles thymiques, anxieux et comportementaux associés. La littérature pointe également le risque d'évolution vers le trouble du spectre de la schizophrénie notamment si les hallucinations persistent jusqu'à l'adolescence (Bartels-Velthuis et al. 2016; Poulton R et al. 2000a; Dominguez et al. 2011).

2. TSPT et hallucinations : revue de la littérature

La littérature est riche de données concernant les antécédents d'évènements traumatiques dans la vie des sujets présentant des expériences hallucinatoires, voire l'émergence d'un trouble psychotique (Langlois 2020a). En effet, de nombreuses études mettent en évidence des liens de cause à effet entre l'exposition à des traumatismes précoces et le développement d'expérience psychotique (Read et al. 2005; F. Varese, Barkus, et Bentall 2012). Ces hallucinations sont le plus souvent décrites comme multisensorielle (visuelles, auditives, tactiles) (Shevlin et al. 2011) mais les hallucinations acoustico-verbales (HAV) sont les plus citées dans la littérature (Frank Larøi et al. 2019), avec un taux de prévalence de 50% dans le TSPT (Coronas et al. 2011). Les expériences intrusives et les flashbacks post-traumatiques pourraient être considérés comme des formes d'hallucinations visuelles (Lyndon et Corlett 2020).

Dans la population générale, les HAV ont en lien étroit avec les traumatismes vécus dans l'enfance (Abajobir et al. 2017; McCarthy-Jones 2011). Il a été montré que des enfants ayant subi de la maltraitance (physique, psychologique et violences sexuelles) et de la négligence dans l'enfance

étaient plus susceptibles de développer des hallucinations (Abajobir et al. 2017; K. Daalman et al. 2012). Il existerait une corrélation forte entre le fait d'avoir des HAV à l'âge adulte et avoir subi des événements traumatiques de type violence sexuelle ou maltraitance infantile (Read et al. 2005). Romme et Escher ont décrit qu'en population générale 70 % des personnes commençaient à entendre des voix suite à un événement traumatique (M. A. Romme et Escher 1989).

Le nombre d'expositions à un événement traumatique augmente le risque et la fréquence du TSPT (Wilker et al. 2015) ainsi que le risque de comorbidités telles que des troubles de l'humeur, des troubles anxieux, des troubles du comportement et des addictions (Karam et al. 2014). D'autres auteurs ont noté que les personnes ayant vécu au moins sept expériences défavorables dans l'enfance ont un risque cinq fois plus élevé d'expériences hallucinatoires que les adultes sans antécédents traumatiques (Whitfield et al. 2005). Enfin, la nature de l'événement aurait un impact sur le risque d'apparition d'HAV : il semblerait qu'un traumatisme de type violence, comparé à de la négligence, soit plus à même de provoquer des HAV. De plus, ce risque semble davantage augmenter si l'événement est intentionnel (comme dans le cas d'une agression physique ou sexuelle) que si l'événement traumatique est de nature accidentelle (Van Nierop et al. 2014). Ainsi un événement traumatique, surtout s'il est répété, augmente le risque de développement d'un TSPT, d'expériences hallucinatoires et d'autres troubles psychiques associés (anxieux, thymiques, psychotiques...). L'instabilité thymique a notamment été étudié comme étant significativement prédictive des HAV chez l'adulte après les abus sexuels de l'enfance (Marwaha et al. 2014). Les méta-analyses indiquent que les probabilités de souffrir d'un trouble psychotique sont environ trois fois plus élevées chez les adultes aux antécédents de traumatisme dans l'enfance, par rapport à ceux sans antécédents (Filippo Varese et al. 2012; Bell et al. 2019). De plus, les adultes avec antécédents de traumatismes infantiles atteints de trouble psychotique ont une maladie plus grave et sont plus susceptibles d'être hospitalisés que les personnes atteintes de trouble psychotique qui n'ont pas connu de traumatismes (Levine et al. 2014; Aas et al. 2016).

Propositions de modèles psychopathologiques dans la littérature scientifique

Les travaux scientifique évoquent plusieurs modèles explicatifs de ces constats cliniques : sont retenus en particulier une continuité entre les symptômes du TSPT et symptômes psychotiques (dissociation, l'hypervigilance et l'évitement), une continuité dans la thématique entre traumatisme et symptômes psychotiques et enfin la dysrégulation émotionnelle (Bloomfield et al. 2021).

Plusieurs études notent des similarités, voire un continuum de symptômes ou de mécanismes psychopathologiques entre le TSPT et les symptômes psychotiques. Shevlin et al. décrivent dans leur étude des liens entre les symptômes du TSTP et ceux du trouble psychotique au sein d'un « sous type psychotique TSPT » : des similarités phénoménologiques entre des pensées intrusives et des flashbacks du TSPT et des hallucinations/illusions psychotiques ou encore l'évitement du TSPT favorisant l'isolement social (Shevlin et al. 2011). Les auteurs Peach et al., retrouvent ces mêmes résultats dans une étude réalisée auprès de patients de 15 à 25 ans dans les suites d'un premier épisode psychotique : 61 % présentaient des intrusions post-traumatiques, et dont 73% avec des hallucinations qui étaient directement ou thématiques liées à leurs intrusions post-traumatiques (Peach et al. 2021). Ces résultats soutiennent l'hypothèse proposant l'intrusion de mémoire de traumatisme comme un continuum de contextualisation fragmenté, en fonction de l'encodage et de la récupération de la mémoire. Les travaux de Hardy proposent un modèle multifactoriel pour expliquer l'articulation des intrusions post traumatiques pour lier le TSPT aux symptômes psychotiques. Trois facteurs de vulnérabilité favoriseraient ces intrusions : 1) les stratégies d'adaptation post-TSPT deviennent des moyens habituels de réguler l'émotion, se manifestant dans

les réponses cognitives-affectives, comportementales et interpersonnelles ; 2) les souvenirs traumatiques, constitués de représentations perceptuelles et épisodiques, sont influencés par l'émotion ressentie pendant le traumatisme ; 3) la mémoire sémantique personnelle, en particulier les évaluations de soi et des autres, sont façonnées par des souvenirs de l'évènement traumatique. Ces travaux soutiennent que la régulation des émotions et la mémoire autobiographique peuvent conduire à une gamme d'expériences intrusives dans le trouble psychotique (Amy Hardy 2017). L'hypervigilance et l'évitement augmenterait la vulnérabilité aux symptômes psychotiques en augmentant l'anticipation de la menace (Mueser et al. 1998). Hardy et al., retrouvent dans leur travaux de recherche un lien spécifique entre les abus sexuels chez l'enfant et les hallucinations auditives médié par les symptômes d'évitement post-traumatique, la sidération et l'hypervigilance (Amy Hardy et al. 2016). En effet, pour certains auteurs, la présence d'HAV résulterait de la recherche du sujet à détecter une menace autour de lui qui encouragerait alors la perception erronée que sont les HAV (Dodgson et Gordon 2009; Smailes et al. 2015; Garwood et al. 2015; Dudley et al. 2014). Le sentiment de menace après des expériences de vie défavorables et le symptôme d'hypervigilance des personnes jouerait un rôle dans la génération d'un contenu négatif des HAV (Langlois 2020a).

Le modèle de Steel (Steel 2015) propose que le traumatisme de l'enfance engendrerait un état dissociatif qui perturberait le traitement de l'information des souvenirs difficiles et de la conscience de soi entraînant une tendance à attribuer à l'extérieur de soi l'origine d'évènements vécus (Langlois 2020a). Cette dissociation, ou détachement péri-traumatique, est en effet susceptible d'interférer avec le traitement des informations mnésiques et donc d'altérer la qualité de la mémoire et de fausser la signification (Kennedy, Kennerley, et Pearson 2013). Les travaux de littérature, mettent en évidence que les patients présentant des HAV avait significativement de symptômes dissociatifs péri traumatiques, particulièrement en cas d'antécédent de traumatisme de l'enfance de type abus sexuels (F. Varese, Barkus, et Bentall 2012; Perona-Garcelán et al. 2012). Ainsi les expériences hallucinatoires seraient le résultat de retours de souvenirs considérés comme venant de l'extérieur : les HAV seraient des traces de souvenirs interprétés comme des voix attribuées à d'autres personnes. Les changements induits par le stress dans le traitement de l'information pendant l'exposition à un traumatisme peuvent entraîner la mise en place de fragments de souvenirs très saillants émotionnellement sans données contextuelles temporo spatiales et sensorielles qui seraient normalement présentes dans le traitement de la mémoire épisodique non traumatique (Chris R. Brewin et Burgess 2014).

Plusieurs travaux montrent en effet que la thématique et le contenu des HAV reflète le traumatisme que les personnes ont vécu (Amy Hardy et al. 2005; Raune et al. 2006; Reiff et al. 2012). L'étude de Thompson et al. montre que dans une population à très haut risque de psychose, avoir des antécédents de traumatisme sexuel augmentait la probabilité que d'expériences psychotiques avec contenu sexuel (Thompson et al. 2010). De même, les travaux de Corstens et Longden ont constaté que 94 % des patients présentant des HAV (dont la majorité présentaient un trouble schizophrénique), avaient des HAV dont le contenu pouvait être lié à des événements antérieurs, associées à des émotions communes (un manque d'estime de soi, la colère, la honte et la culpabilité) et des individus communs (un membre de la famille, un agresseur passé) (Corstens et Longden 2013). Ces études mettent en évidence un biais cognitif sur le plan mnésique avec une déformation de l'évènement traumatique alors qu'il ressurgit sous la forme d'hallucinations.

D'autres travaux soutiennent l'hypothèse que les voies neurobiologiques et cognitives émotionnelles impliquées dans le stress seraient médiateur dans l'association entre évènement traumatique et expérience hallucinatoire (Valera et Kucyi 2017; Stoltenborgh, Bakermans-Kranenburg, et Van Ljzendoorn 2013). L'hypothèse que l'impact émotionnel du traumatisme jouerait un rôle pour

comprendre les HAV s'appuie notamment sur le contenu des HAV et les relations que le patient entretient avec elles. Une étude examinait la relation entre l'adversité infantile et le contenu vocal négatif dans un échantillon clinique de 61 patients (48 schizophrénie, 13 bipolaires) présentant des HAV : un niveau élevé d'adversité infantile était significativement corrélé à un niveau élevé de contenu négatif des HAV (Rosen et al. 2018). Une majorité d'études retrouve des HAV au contenu négatif chez les patients et plus particulièrement ceux présentant un trouble psychiatrique associé (Anketell, Dorahy, et Curran 2010; Jessop, Scott, et Nurcombe 2008; Frank Larøi et al. 2012; Flavie Waters et Fernyhough 2017): les voix des HAV étaient en colère, menaçantes, malveillantes avec un contenu péjoratif, persécutif, injurieux/insultant, accusatoire, intrusif, critique, obscène et menaçant (Nayani et David 1996; Copolov, Mackinnon, et Trauer 2004). Le contenu émotionnel négatif des HAV est significativement retrouvée chez les patients présentant un trouble psychotique par rapport à la population générale (Kirstin Daalman et al. 2011). L'étude de Scott et al., réalisée auprès de 140 patients présentant des HAV, mettaient en évidence que les traumatismes infantiles, l'attachement anxieux insécurisant et les schémas de soi négatifs prédisaient la proportion de contenu négatif des HAV. Ils démontrent à cette occasion un modèle en cascade : le traumatisme prédisant l'attachement, prédisant les schémas de soi et, par conséquent, le contenu HAV (M. Scott, Rossell, Meyer, et al. 2020; Chatziioannidis et al. 2019)

D'autres travaux proposent une approche phénoménologique pour l'étude de la valence émotionnelle des HAV dans un contexte de TSPT. Les résultats montraient que les participants personnifiaient leur voix, les considérant comme des personnages distincts avec lesquels ils pouvaient interagir et former des relations. Leur relation avec les HAV étaient intimes et instables : les voix changeaient en fonction de l'humeur, de l'insécurité, de la détresse et des circonstances des participants. De même, les participants pouvaient présenter un changement d'humeur en réaction à la provocation de la voix appuyant ainsi l'impact émotionnel des symptômes de TSPT et HAV (Wallis et al. 2022). Les études décrivent également un caractère omnipotent des HAV, correspondant à un niveau de croyance élevé du sujet pour le contenu de ses HAV (P. Chadwick et Birchwood 1994; van der Gaag, Hageman, et Birchwood 2003). Les modèles cognitifs de l'AVH (P. Chadwick et Birchwood 1994; E. R. Peters et al. 2012) ont principalement examiné comment les croyances sur les voix déterminent les conséquences émotionnelles de l'expérience.

Des premiers travaux sur le rôle causal de l'émotion dans l'AVH ont été réalisés et les types d'émotions explorées étaient limitées à l'anxiété et à la dépression (Tien et Eaton 1992; B. Smith et al. 2006), mais aussi la tristesse (Nayani et David 1996). Les études rapportent que les expériences de menace sociale après un traumatisme sont associées aux émotions de la honte et de la culpabilité et pourraient à la fois encourager le développement de l'AVH et influencer leur contenu (McCarthy-Jones et al. 2014; McCarthy-Jones 2017a). Il a été démontré que la honte augmente les intrusions et les stratégies d'évitement liés aux traumatismes de l'enfance et peut renforcer les croyances négatives sur soi, ce qui peut à son tour contribuer aux hallucinations dans les populations cliniques et non cliniques (Bortolon et Raffard 2019). Les stratégies d'évitement, associées à des mécanisme de rumination, suppression et dissociation, réactionnelles au sentiment de honte, seraient un médiateur favorisant l'AVH. Le sentiment de honte après un traumatisme est transformé en HAV qui joue alors un rôle défensif : les hallucinations facilitent les expériences de honte chez les personnes traumatisées et d'encouragent, par la même occasion, le patient à un comportement auto-protecteur contre elles pour faciliter sa survie (Volpato et al. 2022). Dans ce cas, l'AVH pourrait être considéré comme un mécanisme évolué pour protéger les personnes traumatisées contre d'autres dommages (McCarthy-Jones 2017a). Ces résultats corroborent les données de la littérature (Kim Maijer, Palmen, et Sommer 2017a; Healy et al. 2019) qui décrivent l'expérience hallucinatoire comme une stratégie adaptative

d'externaliser des émotions négatives difficilement mentalisées, et plus particulièrement encore chez l'enfant et l'adolescent (F. Larøi, Van der Linden, et Goëb 2009a). Les hallucinations pourraient alors être envisagées comme un facteur de stress entretenant la détresse psychique et les troubles psychiatriques associés mais aussi comme un mécanisme de défense cognitif (Symann et Hayez 2008; F. Askenazy et al. 2009).

Les données de neuroimagerie mettent en évidence chez les patients psychotiques avec des HAV présentent une activation significativement plus importante dans l'amygdale et le gyrus parahippocampique au cours du traitement de mots de valence émotionnelle négative, par rapport aux patients sans AVH (Escartí et al. 2010). A l'état de repos, les données rapportent une baisse d'activité de l'amygdale avec la région temporo-parietale gauche (hyperactive pendant l'AVH) (Vercammen et al. 2010). Cette même diminution d'activité de l'amygdale à l'état de repos est retrouvée chez les sujets non psychotiques atteints d'AVH (van Lutterveld et al. 2014).

Il apparaît également nécessaire de considérer les travaux de littérature étudiant l'influence ethnoculturelle dans l'interprétation des hallucinations. Les auteurs démontrent que la culture peut affecter ce qui est identifié comme une hallucination, qu'il existe différents modèles d'hallucinations parmi les populations cliniques et non cliniques, que les hallucinations ont souvent une signification culturelle ainsi que des caractéristiques spécifiques en association à le trouble psychotique. Si dans une population occidentale, les patients étaient plus susceptibles de décrire leur voix comme des pensées irréelles intrusives, dans une population non occidentale ils étaient plus susceptibles de les décrire comme puissantes et bienveillantes (Tanya M. Luhrmann et al. 2015). Les variations culturelles des hallucinations peuvent avoir des implications sur les résultats cliniques et thérapeutiques auprès des patients dont doit tenir compte le professionnel (Larøi et al. 2014; T. M. Luhrmann et al. 2019)..

Particularités de la population pédiatrique

Les enfants et les adolescents qui signalent des expériences psychotiques ont également des taux plus élevés d'exposition aux traumatismes et aux symptômes du TSPT (Ian Kelleher et al. 2013). En l'absence de signes plus manifestes de désorganisation de la pensée, de comportements bizarres ou d'autres symptômes prodromiques, les rapports d'expériences psychotiques atypiques chez les jeunes sont plus souvent associés à la maltraitance infantile (Hlastala et McClellan 2005) et des caractéristiques du trouble de la personnalité limite (Sengutta et al. 2019).

Un historique de traumatisme n'exclut pas un diagnostic de schizophrénie, mais il est important de distinguer le trouble psychotique des phénomènes post-traumatiques car les approches du traitement sont différentes (Sunshine et McClellan 2023). Jessop et al. (Jessop, Scott, et Nurcombe 2008) tentaient dans leur étude de différencier les « hallucinations post TSPT » des « hallucinations psychotiques ». Leurs résultats montrent que les hallucinations dans la schizophrénie comme dans le TSPT sont externes fréquentes, vives et réalistes. Les hallucinations liées au TSPT étaient généralement désobligeantes et liées à une plus grande détresse émotionnelle, des comportements d'automutilation et des idées suicidaires que ceux atteints de schizophrénie. Dans cette étude, les hallucinations ne reflétaient pas directement des événements traumatisants vécus par les patients, contrairement à l'étude de Scott et al., qui eux retrouvent des hallucinations qui reflètent une expérience traumatique antérieure (J. G. Scott et al. 2007).

Hainsworth et al. ajoutent à cela que les enfants avec trouble psychotique ayant un antécédent de traumatisme (plus particulièrement de type agression sexuelle), présente plus de trouble du comportement que ceux sans antécédent de traumatisme (Hainsworth et al. 2011).

III. Hypothèse

A. Proposition d'une compréhension clinique

La littérature scientifique du psycho traumatisme établi un lien entre dans la clinique du trouble et les distorsions sensorielles et expériences hallucinatoires faisant suite au traumatisme. Elle propose des modèles explicatifs variés ainsi que plusieurs mécanismes précédemment décrit tels que :

- Une continuité entre les symptômes du TSPT et les symptômes psychotiques avec notamment :
 - o les pensées intrusives et flashback favorisant l'évolution vers les hallucinations par le biais des répercussions mnésiques du traumatisme (Shevlin et al. 2011; Peach et al. 2021; Amy Hardy 2017),
 - o mais aussi l'hypervigilance et l'évitement entretenant un sentiment de menace permanent (Mueser et al. 1998; Amy Hardy et al. 2016; Langlois 2020a),
 - o et le trouble dissociatif plaçant le patient à la marge de la réalité de son environnement avec les symptômes de déréalisation et dépersonnalisation (Steel 2015; Kennedy, Kennerley, et Pearson 2013; F. Varese, Barkus, et Bentall 2012; Perona-Garcelán et al. 2012; Chris R. Brewin et Burgess 2014).
- Une continuité thématique entre le traumatisme vécu et le contenu des distorsions sensorielles et expériences hallucinatoires (Amy Hardy et al. 2005; Raune et al. 2006; Reiff et al. 2012; Corstens et Longden 2013; Thompson et al. 2010)
- Le médiateur émotionnel liant traumatisme et hallucination : l'émotion issue du TSPT pourrait être la cause (M. Romme et al. 2009), le facteur d'entretien (Anthony P. Morrison 1998) ou la conséquence des hallucinations post-TSPT (R. M. Norman et al. 1998; E. R. Peters et al. 2012; Turner et al. 2013), plus particulièrement avec l'étude du contenu émotionnellement négatif des hallucinations et les relations que le patient entretient avec elles.

A partir de ces travaux de recherche clinique et des données des sciences cognitives précédemment abordées nous proposons l'hypothèse d'une compréhension clinique en « cascade » du psycho traumatisme. Nous soutenons l'idée que les cognitions sensorielle, émotionnelle et sociale s'articulent ensemble dans une « boucle » avec l'environnement et interviennent dans l'évolution du « continuum » entre psycho traumatisme et trouble psychotique.

- « Continuum » entre traumatisme et trouble psychotique :

Les différents travaux de littérature cités précédemment ne posent pas toujours de limite pour clarifier ce qui est de l'étude de l'évènement traumatique ou du trouble de stress post traumatique. Il en va de même pour ce qui est de l'étude des expériences hallucinatoires au sein d'une population avec TSPT non psychotique ou avec un trouble psychotique. L'ensemble de ces travaux suggèrent en effet un « continuum » partant de l'évènement traumatique qui conduit au TSPT, puis aux expériences hallucinatoires pouvant évoluer vers un trouble psychotique (Wilker et al. 2015; Whitfield et al. 2005;

Filippo Varese et al. 2012; Levine et al. 2014; J. van Os et al. 2009; T. M. Luhrmann 2017). Certains auteurs envisage même une vulnérabilité au traumatisme chez les individus en amont d'un événement et favorisant l'impact de l'évènement traumatique conduisant au TSPT (Fleming, Harnett, et Ressler 2024).

- « *Boucle* » cognitive sensorielle, émotionnelle et sociale dans le traumatisme

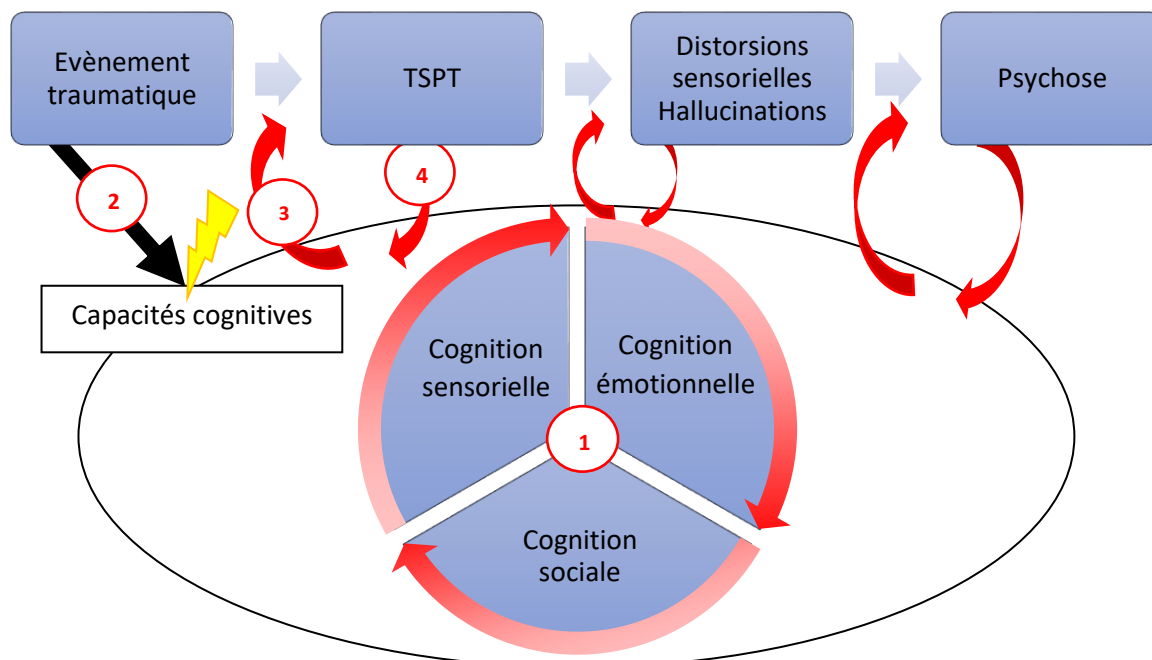
Nous partons du postulat initial que l'évènement traumatique est avant tout un stimuli sensoriel associé à une émotion intense de peur, soudain et menaçant, saturant le seuil de tolérance perceptif habituel (Oesterle 2013; L. Stevens, Bregulla, et Scheele 2024; Foertsch et al. 2019). L'évènement traumatique agit comme une « effraction » déstabilisant les repères de cognitions sensorielles, émotionnelles et sociales de l'individu. Ces cognitions altérées par le traumatisme entraînent un traitement perturbé des informations sensorielles, émotionnelles et sociales, que ce soit dans le recueil de ces informations ou dans l'évaluation de celles-ci. L'évaluation biaisée et le recueil altéré des informations sensorielles, émotionnelles et sociales conduisent au développement de symptômes traumatiques, hallucinatoires et psychotiques qui eux même renvoient des informations erronées de l'environnement à traiter par des cognitions déjà altérées.

Cette hypothèse est soutenu par le modèle du codage prédictif : le cerveau génère et met constamment à jour un modèle mental de l'environnement, qui est ensuite utilisé pour générer des prédictions d'entrée sensorielle qui sont comparées à un apport sensoriel réel, qui à son tour engendre un affinement continu du modèle mental (Friston 2009; Friston et Kiebel 2009). Les études suggèrent que l'activité cérébrale peut utiliser des algorithmes similaires pour traiter les informations sensorielles et mettre à jour les croyances et les prédictions de l'environnement (Parr, Rees, et Friston 2018; Parr et Friston 2018). Les résultats rapportent ainsi que les perceptions, les actions, les souvenirs, les pensées, le langage, l'attention, la prise de décision, la mise à jour des croyances, le fonctionnement exécutif, et de nombreux autres phénomènes, traditionnellement traités comme des processus cérébraux distincts, peuvent tous être influencés par des prédictions et des erreurs de prédiction (Kaplan et Friston 2018; Parr et Friston 2017; Seth 2013; Parr et Friston 2019).

En codage prédictif, un événement traumatique unique (dans le cas du traumatisme de type I) ou des événements répétés (dans le cas du traumatisme complexe, de type II) pourraient conduire à un changement fondamental du modèle génératif du monde d'un individu (Terr 1991; Wilkinson, Dodgson, et Meares 2017). Le TSPT peut alors être considéré comme un trouble du traitement de la mémoire, et les hallucinations comme une mutation de la perception. Les souvenirs reconstruit d'un événement traumatique conduisent à des prédictions erronées et augmentent les erreurs de prédiction ultérieures. A mesure que se produisent des événements traumatiques, les estimations de la fiabilité des modèles diminuent. Lorsque le cerveau perd confiance dans ses antécédents et que les erreurs de prédiction se produisent, celles-ci devront cependant être expliquées afin de donner un sens au monde et expliquerait ainsi le développement d'expérience hallucinatoires. De plus, en situation de stress, la neuromodulation amplifie les erreurs de prédiction sensorielle (A. Peters, McEwen, et Friston 2017). Ainsi, un souvenir intrusif peut provoquer la peur et biaiser les cognitions perceptives au point d'hallucinations (A. R. Powers, Mathys, et Corlett 2017). Cela met l'accent sur les interactions possibles entre les compétences cognitives et l'émergence de troubles psychotiques à partir d'un biais de traitement d'information de la réalité (Lyndon et Corlett 2020).

Nous proposons de superposer les données concernant les cognitions sensorielles, émotionnelles et sociales et le psycho traumatisme (et troubles associés) dans une boucle en 4 étapes (figure 5) :

Figure 5 : « Boucle » cognitive sensorielle, émotionnelle et sociale dans le psycho traumatisme



1) Les fonctions cognitives dans leur état de base :

Nous repartons des données de la littérature précédemment citées :

- Les cognitions sont l'ensemble des processus de traitement des informations internes et externes au sujet permettant une représentation de soi et de son environnement et ainsi permettre une adaptation constante de l'individu (Bruner, Goodnow, et Austin 1977; Wallace, Woynaroski, et Stevenson 2020; Matsumoto D et Eckman P. 2009).
- Les compétences cognitives se constituent individuellement au travers des expériences passées de l'individu (Math, Kahn, et Vignal 2008; Christophe 1998; Beaudoin et Beauchamp 2020). Ces travaux appuient l'importance de la subjectivité dans les perceptions d'un sujet et ses retentissements sur ses pensées et son comportement (Delorme 2003).
- C'est parce que le sujet peut s'expliquer les informations sensorielles, émotionnelles ou sociales qu'ils traitent, par comparaison aux expériences déjà vécues, qu'il présente une stabilité de ses repères cognitifs (Schachter et Singer 1962; Da Silva Neves 2011; Mandler G. 1984).

2) Impact de l'évènement traumatique sur les fonctions cognitives :

Les compétences cognitives sont particulièrement mises à l'épreuve lorsque le sujet est exposé à un évènement traumatique, c'est-à-dire soudain, imprévisible et menaçant son intégrité physique et psychique (Holder Y, Peden M, et Krug E 2004). L'évènement est traumatique pour un sujet car, par définition, ces capacités d'adaptation à cette exposition sont saturées, créant l'effraction cognitive qui impactera la poursuite du traitement des informations (Foertsch et al. 2019).

Les travaux de littérature sont nombreux pour soutenir l'hypothèse que le premier impact du traumatisme se situerait au niveau de la cognition sensorielle, fortement associée à l'émotion de peur (Bonnard-Couton et al. 2019; Fleming, Harnett, et Ressler 2024; Yochman et Pat-Horenczyk 2020; Acevedo et al. 2018; Harricharan, McKinnon, et Lanius 2021).

Mais que cela se situe sur le plan sensoriel, émotionnel ou social, le traumatisme agirait comme une stimulation non reconnue par les cognitions (traumatisme de type 1), ou reconnu comme saturant les cognitions (traumatisme de type 2). Face à un évènement traumatique, par définition soudain et inhabituel, l'individu ne reconnaîtrait pas de « cognition appropriée » à « l'activation physiologique » réactionnelle à la perception du stimuli « effractant ». Pour cet individu, il n'existe pas d'explications cohérentes à ce changement brutal de l'environnement, pas de congruence entre l'évènement et les schémas cognitifs préexistants (Schachter et Singer 1962).

C'est parce qu'il n'existe pas de schéma émotionnel connu associé à la situation à l'origine de « l'activation physiologique », que l'émotion est intense et désagréable. Cela entraînerait une émotion négative qui, selon un modèle dynamique, impacte le processus d'évaluation cognitive et favorise une attention redirigée vers tout stimuli menaçant (Da Silva Neves 2011).

3) Influence des biais cognitifs impactés par l'évènement traumatique sur la suite des troubles post traumatiques :

Les biais cognitifs impactés par l'évènement traumatique sont spécifiquement soutenus par les travaux de neuroimagerie. En effet, les structures cérébrales et réseaux neuronaux impliqués dans le TSPT démontrent l'influence des biais cognitifs sensoriels, émotionnels et sociaux. La littérature scientifique décrit les symptômes du TSPT comme une atteinte de la modulation sensorielle et émotionnelle (A. Y. Shalev et al. 2000; Engel-Yeger, Palgy-Levin, et Lev-Wiesel 2013; Devine et al. 2020; Yochman et Pat-Horenczyk 2020; Joseph et al. 2021) impliquant notamment les structures telles que l'amygdale, l'hippocampe, le thalamus, l'insula, le cortex préfrontal ventro médian et le cortex cingulaire antérieur (Fitzgerald, DiGangi, et Phan 2018; Martin et Ochsner 2016; Marlatte et al. 2022; Ishizu et al. 2021; Nijenhuis et al. 1998; Kearney et Lanius 2022).

Les symptômes tels que l'hypervigilance, le trouble dissociatif, mais également les difficultés du sujet à reconnaître une situation pouvant ou non représenter une menace dans une situation sociale met en évidence la restructuration cognitive exercée par l'évènement traumatique sur les fonctions cognitives du sujet (Fitzgerald, DiGangi, et Phan 2018; Couette et al. 2020).

La littérature démontrent également comment le TSPT, issu de ces restructurations cognitives, favorise un biais cognitif sensoriel, émotionnel et social entraînant l'apparition de distorsions sensorielles et expériences hallucinatoires, elle-même propice à l'émergence d'un trouble psychotique (Langlois 2020a; Read et al. 2005; F. Varese, Barkus, et Bentall 2012).

4) Impact du développement des symptômes post traumatiques, hallucinatoires et psychotiques sur les fonctions cognitives :

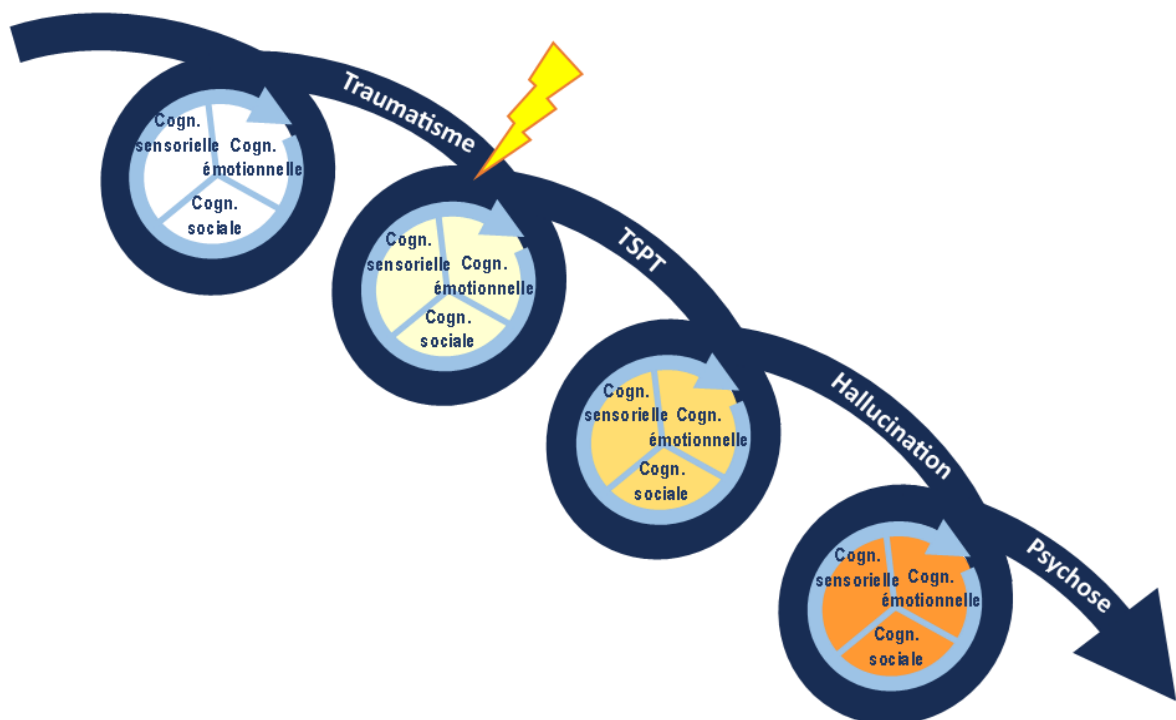
Les fonctions cognitives sensorielle, émotionnelle et sociale font parties du processus développemental des compétences du sujet. Elles sont ainsi soumises aux interactions du sujet avec son environnement et évoluent selon son parcours de vie. Les travaux de littératures démontrent que les traumatismes de l'enfance et adversités ont un impact sur ces compétence cognitives qui peuvent être déterminantes dans le futur traitement des informations du quotidien et tout au long de la vie du sujet (Perry et al. 1995; Dunn 1997; Schore 2003; Brown et al. 2008; Giotakos 2020; Hart et Rubia 2012; Dvir et al. 2014; A. Powers et al. 2015; Trujillo-Llano et al. 2024; Sasson et Pinkham 2018; Fares-Otero et Schalinski 2024).

Les expériences hallucinatoires peuvent être issues d'une erreur de traitement d'informations cognitives (Whitfield et al. 2005; Van Nierop et al. 2014; Filippo Varese et al. 2012; Bell et al. 2019) mais également renvoyer des informations erronées de l'environnement au sujet notamment lors du déplacement du souvenir traumatique dans la thématique des hallucinations (Amy Hardy et al. 2005; Raune et al. 2006; Reiff et al. 2012; Thompson et al. 2010; Corstens et Longden 2013) ou le développement de trouble psychique secondaire à la relation du patient avec ses hallucinations (Rosen et al. 2018; Anketell, Dorahy, et Curran 2010; Jessop, Scott, et Nurcombe 2008; Frank Larøi et al. 2012; Flavie Waters et Fernyhough 2017).

- « *Cascade* » cognitive du psycho traumatisme

Notre hypothèse de travail propose une compréhension clinique en « cascade » du psycho traumatisme: la boucle de cognitions sensorielle, émotionnelle et sociale avec l'environnement entrainerait, selon un continuum, l'évolution de la symptomatologie post traumatique vers l'installation du TSPT, le développement de distorsions sensorielles et d'expériences hallucinatoires et l'évolution vers un trouble psychotique. Chaque étape de l'évolution des troubles post traumatiques impactent à son tour les cognitions dans le traitement des informations et entraine, en cascade une mauvaise évolution psychique du sujet (figure 6).

Figure 6 : « *Cascade* » cognitive du psycho traumatisme



B. Démarche scientifique

L'objet de nos travaux de recherche est principalement axé sur la présence de troubles de perception (distorsions sensorielles et expériences hallucinatoires) en population clinique. Nous avons tenté de comprendre les mécanismes d'apparition et de persistance de ses troubles et leur impact dans l'évolution des troubles psychiatriques associés.

- *PROJET 1 : Hallucinations acoustico-verbales en population pédiatrique traumatique*

Les premières recherches, ayant conduit aux différents travaux présentés ici, ont débuté en 2014. Ces recherches sont elles-mêmes issues de travaux antérieurs réalisés par l'équipe du Professeure Florence Askenazy au sein de Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (SUPEA) de l'Hôpital Universitaire Pédiatrique Lenval de Nice (F. Askenazy et al. 2007; F. Askenazy et al. 2009).

Les travaux de littérature ciblés sur les expériences hallucinatoires au sein d'une population d'enfants et d'adolescents non psychotiques, nous ont orientés vers l'étude des marqueurs de cognition émotionnelle et sociale impliqués dans les expériences hallucinatoires au sein d'une population non psychotique (Aug et Ables 1971; Garralda 1984b; 1984a; Schreier 1998; 1999; Bruun et Budman 1999; McGee, Williams, et Poulton 2000; Mertin et Hartwig 2004; Edelson 2006a; Best et Mertin 2007; Symann et Hayez 2008; F. Larøi, Van der Linden, et Goëb 2009a; Renaud Jardri, Delion, et Goëb 2010; Mertin et O'brien 2013; Renaud Jardri et al. 2014).

Une première étude, l'étude « Physalis » a été réalisée entre 2015 et 2018 au sein d'une population d'enfants et d'adolescents non psychotiques présentant des hallucinations acoustico-verbales (HAV). Il s'agit d'une étude interventionnelle prospective multicentrique et longitudinale sur 6 mois réalisée sur un modèle type cas-témoin, non randomisé et ouvert. Les sujets inclus étaient issus d'une population clinique prise en charge dans deux services universitaires de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent : le Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (SUPEA) de l'Hôpital Universitaire Pédiatrique Lenval de Nice et le Service Universitaire de Pédopsychiatrie de l'Hôpital Necker-Enfants malades à Paris (AP-HP).

L'objectif principal de cette étude était d'identifier des marqueurs de cognition sociale et émotionnel favorisant la présence des HAV chez des enfants et adolescents sans aucun autre symptôme en faveur d'un trouble du spectre de la schizophrénie. Les objectifs secondaires de l'étude étaient d'identifier ces mêmes marqueurs lors de la persistance des HAV. Il s'agissait également d'observer l'évolution des HAV et des diagnostics associés 6 mois plus tard.

Les résultats de cette étude ont été publiés dans la revue **L'Encéphale en octobre 2021** (L.-E. Dumas et al. 2021). Ces résultats ont confirmé le lien significatif entre les expériences hallucinatoires et le trouble de stress post traumatique déjà démontré dans les précédents travaux de l'équipe (Florence Askenazy et al. 2007).

Une deuxième étude Physalis a été réalisé en ciblant spécifiquement des enfants et des adolescents non psychotiques avec un trouble de stress post traumatique (TSPT) et présentant des HAV. La rédaction du protocole a débuté en 2018 avec une méthodologie similaire à la première étude Physalis

afin de pouvoir comparer les populations présentant des HAV avec et sans TSPT. Cette étude s'inscrit initialement en 2019 comme un amendement du projet de recherche pédopsychiatrique et pluridisciplinaire (santé publique, psychodynamique, neurosciences et sciences humaines et sociales) consacrée aux enfants exposés à l'attentat de Nice le 14 juillet 2016 (Programme 14-7). Cet amendement a été modifié en 2020 afin de pouvoir inclure des patients présentant un TSPT suite à tout type d'évènement traumatique. Il s'agit d'une étude observationnelle prospective, monocentrique, sur un modèle cas-témoins, ouvert et longitudinale sur 2 ans réalisée au sein du SUPEA de l'Hôpital Universitaire Pédiatrique Lenval de Nice.

L'objectif principal de notre protocole d'étude est de comparer les marqueurs cognitifs sociaux et les marqueurs émotionnels selon la présence ou l'absence d'AVH chez les enfants et adolescents non psychotiques atteints de TSPT. Les objectifs secondaires de notre protocole d'étude sont : 1) Comparer les marqueurs cognitifs sociaux et les marqueurs émotionnels selon la persistance à 2 ans de l'HAV chez les enfants et adolescents non psychotiques atteints de TSPT ; 2) Évaluer les corrélations entre les marqueurs cognitifs sociaux et les marqueurs émotionnels avec l'HAV et avec la persistance de l'HAV sur deux ans ; et 3) Évaluer la cognition sociale et les marqueurs émotionnels associés à l'évolution du TSPT et au développement du trouble psychotique à deux ans.

Cette étude de recherche clinique est encore en cours : l'inclusion des patients dans l'étude est actuellement terminée mais la réévaluation à 2 ans des patients inclus se poursuit. Le protocole de cette étude a été publié dans la revue ***Plos One*** en juillet 2024 (L.-E. Dumas, Fernandez, et al. 2024). Une étude de cas mettant en évidence une analyse qualitative de la clinique des HAV dans le psycho traumatisme a été publié dans la revue ***Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*** en juillet 2021 (Blanc, Askenazy, et Dumas 2021). Des analyses intermédiaires des résultats à 6 mois de l'étude longitudinale sont présentés ici et font l'objet d'une prochaine publication.

La première étude Physalis est dite « interventionnelle », contrairement à la deuxième étude « observationnelle ». En effet, lors de la première étude, les patients inclus bénéficiaient d'une prise en charge pédopsychiatrique pour un trouble associé aux symptômes hallucinatoires. Le motif de prise en charge n'était pas la présence d'hallucinations chez ces enfants et adolescents : celles-ci étaient objectivées au décours de la prise en charge. Il ne bénéficiaient donc pas d'un dépistage et d'une évaluation spécifique de ce symptôme dans le cadre de leurs soins courants. Les résultats des évaluations de l'étude étaient alors transmises au pédopsychiatre référent de la prise en charge, avec l'accord du patient et des parents, dans le cadre de ses soins pour une optimisation de la prise en charge. Dans la deuxième étude, les patients inclus dans le projet de recherche bénéficiaient d'une prise en charge spécifiquement dédiée au TSPT, et ses symptômes associés, au sein du Centre d'Expertise Pédiatrique du Psycho traumatisme (CE2P). Ainsi les symptômes hallucinatoires post-traumatique étaient intégrés dans les évaluations et soins courant du service et l'étude physalis présentait ainsi un caractère « observationnel ». Cela met en évidence les apports des travaux de recherche au sein du service et l'expertise des équipes en charge des spécificités cliniques que sont les expériences hallucinatoires post traumatique.

- **PROJET 2 : Impacts psychiques des troubles olfactifs persistants post-Covid 19**

La pandémie du Covid 19, maladie infectieuse respiratoire causée par le SARS-CoV-2, apparu en Chine fin 2019, a provoqué un bouleversement mondial avec l'apparition d'une symptomatologie multi organique nouvelle, peu maîtrisée et aux conséquences non connues (Hu et al. 2021). La littérature

scientifique publie encore de nombreux travaux sur cette infection virale et ses conséquences en constante évolution (Mehandru et Merad 2022; Stasi et al. 2020).

Parmi les symptômes séquellaires de l'infection, les troubles olfactifs persistants post infection Covid 19 ont été largement observés et étudiés (Costa et al. 2020; Otte et al. 2020; Jafar et al. 2021). Cette symptomatologie a nécessité le développement d'évaluation et de prise en charge pour répondre aux demandes des patients atteints (Vaira et al. 2022; Otte et al. 2023). Le service d'ORL de l'Institut Universitaire de la Face et du Cou du CHU de Nice a développé une consultation spécialisée dans la prise en charge des troubles olfactifs persistants post infection Covid 19. Les équipes universitaires d'ORL, d'orthophonie et de pédopsychiatrie ont collaboré pour proposer des évaluations pluridisciplinaires systématiques aux patients ainsi qu'une rééducation olfactive spécifique. L'expertise de l'évaluation olfactive du SUPEA de l'Hôpital Universitaire Pédiatrique Lenval de Nice est issu des travaux menés auprès de groupes thérapeutiques olfactifs réalisés dans le cadre de la prise en charge de patient présentant un trouble des conduites alimentaires (L. E. Dumas et al. 2019). Face aux travaux de littérature mettant en évidence l'impact psychique des troubles de perception olfactifs (Valsamidis et al. 2020a; Ahmedy et al. 2020; Hosp et al. 2021; Marin et al. 2018; Schablitzky et Pause 2014) et devant l'expérience clinique de terrain du service de pédopsychiatrie, nous avons réalisé une évaluation psychiatrique systématique des patients venant consulter dans le service d'ORL de l'Institut Universitaire de la Face et du Cou pour troubles olfactifs persistant post-Covid 19. Nous avons été également vigilant à l'impact traumatique pour les patients que pouvait représenter l'infection du Covid 19 ainsi que l'apparition soudaine d'un trouble olfactif par la suite résistant (H. Liu et al. 2024; D'Urso et al. 2023)

Cette étude de cohorte prospective longitudinale ouverte, d'une population générale adulte, longitudinale sur six mois, a été menée par un consortium scientifique composé d'une équipe multidisciplinaire de chercheurs et de professionnels de santé, comprenant des psychiatres, des ORL, des spécialistes des maladies infectieuses et des orthophonistes, entre autres. L'étude s'est déroulée au CHU de Nice, d'octobre 2020 à octobre 2021.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact à 6 mois des troubles olfactifs post-Covid 19 sur plusieurs critères : qualité de vie, expériences hédoniques et dimensions de l'anxiété et de la dépression dans la population générale. Le deuxième objectif était de comparer les tests psychophysiques et l'évaluation olfactive auto-perçue des troubles olfactifs en utilisant ces mêmes critères. Il s'agissait de rechercher une différence de perception des troubles olfactifs par les patients selon qu'ils étaient évalués de façon dite « objectif » à partir du Sniffin' Sticks Test® comme gold standard ou de façon dite « subjective » à partir d'une EVA. La validité du Sniffin' Sticks Test® a notamment été démontré dans les travaux de recherche du consortium scientifique et les résultats publiés dans la revue **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology** en octobre 2021 (Vandersteen, Payne, et al. 2021) (Annexe 1).

Les résultats de cette étude ont été publiés dans la revue **BMC Psychiatry** en février 2024 (L.-E. Dumas, Vandersteen, et al. 2024). Les données recueillies auprès de ces patients ont également fait l'objet d'une étude cherchant à démontrer le lien entre la présence d'antécédent psychiatrique des patients et les troubles olfactifs persistants post-Covid 19. Les résultats de ces travaux ont été publiés dans la revue **World Journal of Psychiatry** en avril 2024 (Metelkina-Fernandez et al. 2024) (Annexe 2).

D'autres travaux ont été réalisés et publiés dans le cadre de ce consortium scientifique multidisciplinaire. Les études menées par l'équipe ORL cherchaient à décrire et caractériser les troubles olfactifs résistants post-Covid 19 ainsi que leur impact sur la qualité des vie en population

générale. Les résultats ont été publiés dans la revue **Rhinology Online en avril 2021** (Vandersteen, Magali, et al. 2021) (Annexe 3). Ces travaux ont également testé l'efficacité de la rééducation olfactive délivrée aux patients présentant des troubles olfactifs résistants post-Covid 19 avec des résultats publiés dans la revue **Journal of Clinical Medicine en juin 2022** (Vandersteen et al. 2022) (Annexe 4). Enfin, une étude a été réalisée en collaboration avec l'équipe universitaire d'orthophonie dont l'objectif était de mettre en évidence une atteinte de la mémoire sémantique chez les patients présentant un troubles olfactif persistant post-Covid 19. Les résultats de cette étude ont été publiés dans la revue **Brain Sciences en mai 2022** (Fiorentino et al. 2022) (Annexe 6).

Nos travaux présentés ici ont cherché à étudier les troubles de perception, les HAV chez l'enfant et l'adolescent et des troubles olfactives séquellaires au Covid 19 de l'adulte, présents dans les suite d'un évènement traumatique. Face à cette symptomatologie clinique dans un contexte traumatique, nous souhaitons mettre en évidence l'association des cognitions sensorielles, émotionnelles et sociales avec l'évolution des troubles de perception et des troubles psychiatriques associés et ainsi proposer une compréhension clinique en cascade du psycho traumatisme.

IV. PROJET 1 : Hallucinations acoustico-verbales en population pédiatrique traumatique

Chapitre 1 : Etude Physalis 1

A. Article de recherche publié dans la revue *L'Encéphale* (octobre 2021)

Identification de marqueurs sociaux et émotionnels associés à l'hallucination acoustico-verbale (HAV) en population pédiatrique : étude Physalis

Louise-Emilie Dumas^{a*,b}, Valérie Bonnard-Couton^{a,b}, Bernard Golse^c, Florence Askenazy^{a,b}

- Service universitaire de psychiatrie de l'enfance et de l'adolescence (SUPEA), Hôpitaux pédiatriques de Nice, CHU Lenval, 57, avenue de la Californie, 06200 Nice, France
- CoBTeK laboratory, Université Côte d'Azur, 10, rue Molière, 06100 Nice, France
- Institut contemporain de l'enfance, 30, rue de Bourgogne, 75007 Paris, France

1. Résumé

Objectifs : Les hallucinations acoustico-verbales (HAV) représentent une prévalence de 12% en population pédiatrique générale et sont considérées comme un phénomène développemental transitoire et bénin. La persistance des HAV représenterait un mauvais pronostic d'évolution vers un trouble psychotique. L'altération des marqueurs de cognition sociale et émotionnels sont décrits comme prodromiques de cette évolution. L'objectif de cette étude était d'évaluer ces marqueurs chez l'enfant et l'adolescent présentant des HAV.

Méthodes : Cette étude multicentrique prospective et longitudinale incluait des sujets de 8 à 16 ans issus d'une population pédiatrique clinique. Les patients étaient répartis en deux groupes avec et sans HAV et étaient appariés selon le sexe, l'âge et les diagnostics psychiatriques associés (MINI-Kid). Un diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie (KSADS-PL) était un critère de non inclusion. La NEPSY II évaluait la cognition sociale. Le marqueur émotionnel était évalué avec l'Echelle des Emotions Différentielles et BAVQ-R, catégorisant les émotions réactionnelles aux HAV.

Résultats : Il n'a pas été retrouvé de lien significatif entre les marqueurs de cognition sociale et émotionnels et la présence des HAV à l'inclusion. A 6 mois, 50% des sujets HAV+ présentaient des HAV persistantes et 18% évoluaient vers un trouble du spectre de la schizophrénie. La persistance des HAV était significativement corrélée à la présence de tristesse, peur, d'hostilité envers soi et de colère et inversement corrélée à la joie.

Conclusion : Les HAV en population pédiatrique ne sont pas liées au marqueur de cognition sociale mais les émotions négatives apparaissent comme marqueur de persistance des HAV.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02567500.

2. Introduction

L'hallucination est une expérience décrite comme « une perception sans objet à percevoir » (Symann et Hayez 2008). Elle peut se présenter en l'absence de troubles organiques (métaboliques, génétiques, infectieux, neurologiques ou toxicologiques), d'événements physiologiques (telles que les hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques) et diffère des productions imaginaires contrôlées (Renaud Jardri et al. 2014). Ces expériences hallucinatoires peuvent apparaître dès l'âge de 5 ans (Pignon et al. 2018; Edelson 2006b) avec une prévalence en population générale pédiatrique de 17 % chez les 9-12 ans et 7,5% chez les 13-18 ans (Pignon et al. 2018; I. Kelleher et al. 2012).

La littérature décrit ces hallucinations comme un phénomène développemental (K. Maijer et al. 2017) lié à une immaturité psychique (Bartels-Velthuis et al. 2016; Rubio et al. 2012a). Ces hallucinations peuvent exister de façon isolée, sans autres symptômes psychotiques associés (idées délirantes, désorganisation de la pensée, trouble du comportement) et sans altérer les relations de l'enfant avec la réalité et son environnement (Escher et al. 2002). Elles peuvent cependant être contemporaines ou liées au risque de souffrances psychiques telles que des troubles thymiques, anxieux et comportementaux (Kim Maijer, Palmen, et Sommer 2017a; Healy et al. 2019), un risque suicidaire élevé (Fujita et al. 2015; Lindgren et al. 2017) et représenter un risque d'altération du fonctionnement de l'enfant au quotidien (Agnà A. Bartels-Velthuis, Jenner, van de Willige, et al. 2010). L'expérience hallucinatoire chez l'adolescent est décrite comme plus congruente au trouble auquel elle est associée que chez l'enfant (Schimmelmann et al. 2015; Ian Kelleher et al. 2012; Kim Maijer, Palmen, et Sommer 2017a).

La littérature décrit des résultats différents quant à leur évolution et pronostic (Kim Maijer et al. 2019). Dans la majorité des cas, les hallucinations chez l'enfant et l'adolescent sont décrites comme transitoires et bénignes (Agnà A. Bartels-Velthuis, Jenner, van de Willige, et al. 2010; Rubio et al. 2012a). Cependant des études rapportent que la persistance des HAV signerait un mauvais pronostic d'évolution vers un trouble psychiatrique (Renaud Jardri et al. 2014; De Loore et al. 2011a). Selon les auteurs Bartels-Velthuis et al., les hallucinations sont plus souvent persistantes au moment de l'enfance qu'à l'adolescence (Bartels-Velthuis et al. 2016). Leur persistance augmente le risque d'aggravation des troubles thymiques, anxieux et comportementaux associés. La littérature pointe également le risque d'évolution vers le trouble du spectre de la schizophrénie notamment si les hallucinations persistent jusque dans l'adolescence (Bartels-Velthuis et al. 2016; Poulton R et al. 2000b; Dominguez et al. 2011). En effet, le DSM 5 (American Psychiatric Association 2013a) catégorise la symptomatologie psychotique dans un continuum entre des signes infracliniques et des signes cliniques du « phénotype psychotique » (J. van Os et al. 2009) et plusieurs auteurs proposent en effet de considérer les expériences hallucinatoires chez l'enfant et l'adolescent dans ce continuum (Linscott et van Os 2013b; de Leede-Smith et Barkus 2013).

A la lecture de ces travaux, il paraît intéressant de mettre en évidence des marqueurs permettant d'anticiper l'évolution de la symptomatologie hallucinatoire d'un enfant ou d'un adolescent et privilégier une prise en charge thérapeutique précoce et ciblée.

Les troubles de cognition sociale sont considérés dans ce continuum comme des marqueurs prodromiques, voire indicateurs d'un risque d'évolution vers un trouble du spectre de la schizophrénie (Cotter et al. 2017; Lee et al. 2015). Une altération des capacités de théorie de l'esprit et de reconnaissance des affects sont décrits dans la symptomatologie positive de la schizophrénie et contribuent à la persistance et l'aggravation du trouble (Renaud Jardri et al. 2014; Kim Maijer et al.

2019). La dysrégulation émotionnelle, impliquée dans les interactions sociales du sujet avec son environnement, est un facteur également décrit comme favorisant une distorsion de la réalité (van Rossum et al. 2011a) telle que l'expérience hallucinatoire. La détresse morale est en effet présente lorsque les hallucinations sont associées aux troubles thymiques et anxieux. Les expériences hallucinatoires sont particulièrement retrouvées en cas d'évènements de vie négatifs, d'adversités dans l'enfance ou de traumatismes et favoriseraient la persistance des hallucinations comme des souvenirs sensoriels récurrents (A. A. Bartels-Velthuis, van de Willige, et al. 2012; Trotta, Murray, et Fisher 2015).

Les travaux de littérature décrivent en population pédiatrique des hallucinations multisensorielles plus fréquentes (Pignon et al. 2018; Kim Maijer et al. 2019) que chez l'adulte. Ces travaux concernent le plus souvent la schizophrénie à début précoce (Montagnese et al. 2021). La population pédiatrique que nous étudierons dans cette étude ne présente pas de trouble du spectre de la schizophrénie (DSM5) mais une expérience hallucinatoire, isolée de tout autre symptôme psychotique. Dans cette population, l'hallucination acoustico-verbales (HAV) est la modalité sensorielle choisie car apparaît la plus retrouvée en pratique clinique (Pignon et al. 2018) et est décrite dans la littérature avec une prévalence identique chez les enfants et les adolescents de 12% (K. Maijer et al. 2017; Medjkane et al. 2020). L'étude centrée sur l'HAV n'exclut cependant pas les sujets pouvant présenter des hallucinations multisensorielles. L'hypothèse de notre étude s'appuie sur l'idée que les marqueurs de cognition sociale et émotionnels favoriseraient l'apparition et la persistance des HAV dans une population pédiatrique clinique. Ces marqueurs permettraient d'établir un profil d'enfants et d'adolescents vulnérables à l'apparition et à la persistance de HAV et de proposer une évaluation et des soins ciblés.

L'objectif principal de cette étude était d'identifier des marqueurs de cognition sociale et émotionnels favorisant la présence des HAV chez des enfants et adolescents sans aucun autre symptôme en faveur d'un trouble du spectre de la schizophrénie. Les objectifs secondaires de l'étude étaient d'identifier ces mêmes marqueurs lors de la persistance des HAV. Il s'agissait également d'observer l'évolution des HAV et des diagnostics associés 6 mois plus tard.

3. Méthodes

Présentation de l'étude

Etude interventionnelle prospective multicentrique et longitudinale sur 6 mois réalisée sur un modèle type cas-témoin, non randomisé et ouvert. Les sujets inclus étaient issus d'une population clinique prise en charge dans deux services universitaires de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent en France. Les sujets sont inclus et répartis en deux groupes selon le questionnaire Diagnostic Interview Schedule for Children-Child version (DISC-C) (Costello A et al. 1984) : un groupe avec HAV (« HAV + »), et un groupe sans HAV (« HAV - »). L'étude s'est déroulée de 2015 à 2017, avec une période d'inclusion de 18 mois et une réévaluation de chaque patient inclus à 6 mois.

Participants

Les patients étaient orientés vers l'étude par leur pédopsychiatre selon les critères d'inclusion de l'étude. Leur prise en charge ambulatoire en soins courants était poursuivie en parallèle de leur participation à l'étude.

Les critères d'inclusion étaient :

- des garçons et des filles âgé(e)s de 8 à 16 ans,
- sans déficit intellectuel (QIT > 70)
- bénéficiant d'une prise en charge pédopsychiatrique pour un diagnostic de trouble thymique, anxieux et/ou comportemental

Les critères de non inclusion étaient :

- un diagnostic de trouble du spectre de schizophrénie selon les critères du DSM 5 (K-SADS-PL),
- la présence de pathologies génétiques, neurologiques, neurodéveloppementales (dont le trouble du spectre de l'autisme) et neurosensorielles,
- traitement par psychotropes au décours de leur prise en charge pédopsychiatrique de soins courant.

Les outils d'évaluation clinique

- Evaluations des critères d'inclusion et non inclusion :

Un recueil de données socio-démographiques permettait de définir les caractéristiques, telles que le sexe et l'âge, de la population clinique inclus dans l'étude.

L'entretien de diagnostic semi-structuré de la *K-SADS-PL* (Kaufman et al. 2016a) permettait d'éliminer le diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie.

La forme abrégée du *Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) IV* (Grégoire J 2009a) permettait de vérifier l'absence de déficit intellectuel par un score de quotient intellectuel total (QIT) > 70.

L'entretien de diagnostic structuré *Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI-Kid)* (Sheehan et al. 2010a) permettait de retenir un ou plusieurs diagnostics psychiatriques (selon les critères du DSM 5) associés aux HAV :

- trouble de l'humeur : épisode dépressif caractérisé, dysthymie, (hypo)manie et risque suicidaire,
- trouble anxieux : trouble panique, agoraphobie, phobie sociale, anxiété de séparation, trouble obsessionnel-compulsif, état de stress post traumatique et anxiété généralisée,
- trouble du comportement : trouble des conduites, trouble opposition-provocation et Trouble Déficit de l'Attention et Hyperactivité (TDAH).

- Outil d'évaluation pour répartition en deux groupes :

Un questionnaire constitué à partir de la section schizophrénie du *DISC-C* (Costello A et al. 1984) pour dépister les HAV. Lorsqu'un sujet répondait positivement aux questions concernant les HAV («As-tu déjà entendu une voix t'appeler par ton prénom ou te parler alors que personne d'autre ne l'entend ? » et «As-tu déjà entendu tes poupées ou tes jouets te parler, te répondre quand tu joues avec eux ? ») , il était alors orienté dans le groupe HAV+.

Deux groupes étaient ainsi constitués : un groupe avec HAV (« HAV + »), et un groupe sans HAV, (« HAV - »). Les deux groupes étaient appariés selon le sexe, l'âge (+/- 6 mois) et le(s) diagnostic(s) psychiatrique(s) (MINI-Kid) pour le(s)quel(s) ils sont suivis.

- Evaluation du marqueur de cognition sociale :

Le marqueur de cognition sociale était évalué à l'aide des sections « théorie de l'esprit » et « reconnaissance faciale des émotions » de la *NEPSY II* (Schmitt et Wodrich 2004a). Les scores retrouvés à ces tests permettaient de définir les capacités du patient à partir d'une courbe de Gauss.

- Evaluation du marqueur émotionnel :

Le marqueur émotionnel était évalué avec :

- *l'Échelle des Emotions Différentielles (EED IV)* (Ricard-St-Aubin et al. 2010). Il s'agissait d'un auto-questionnaire de 36 questions auxquelles le patient répondait sur une échelle de Likert pour obtenir des scores pour chacune des 12 émotions évaluées : intérêt, joie, surprise, colère, mépris, dégoût, tristesse, peur, culpabilité, honte, timidité, hostilité tournée contre soi. Les émotions ayant obtenu le score le plus haut sont retenues comme représentant les émotions les plus présentes ces dernières semaines.
- L'auto-questionnaire *Beliefs About Voices Questionnaire-Revised (BAVQ-R)* (Vavasseur-Desperriers 2007a), adapté à la population pédiatrique de l'étude, était également réalisé pour évaluer le retentissement affectif des HAV sur le sujet et ses réactions face à elles. Le patient répondait aux 35 questions sur une échelle de Likert et les scores totaux étaient répartis selon plusieurs sections décrivant les HAV : « omnipotence », « bienveillance », « malveillance », « résistance comportementale », « résistance émotionnelle », « engagement comportemental », « engagement émotionnel ».

Le déroulement de l'étude

- Visite d'inclusion (T0)

Tous les enfants et adolescents orientés vers l'étude étaient initialement évalués par le pédopsychiatre investigateur afin de vérifier les critères d'inclusion par le recueil des données socio-démographiques, la réalisation de WISC IV abrégé et la passation de la K-SADS-PL et de la MINI-Kid.

Puis le questionnaire de dépistage des HAV permettait de constituer les groupes HAV+ ou HAV-. Les sujets du groupe HAV- ont spécifiquement été recherchés selon leurs critères d'appariement et après la phase d'inclusion des sujets HAV+.

Enfin, les tests de la *NEPSY II* et les échelles *EED IV* et *BAVQ-R* permettant d'évaluer les marqueurs de cognition sociale et émotionnels étaient réalisés afin de répondre à l'objectif principal de l'étude. Seul l'auto-questionnaire *BAVQ-R* n'était réalisé que par les patients du groupe HAV+.

- Visite de contrôle à 6 mois (T0+6 mois)

Tous les sujets étaient réévalués par le même pédopsychiatre investigateur pour :

- une nouvelle passation du questionnaire de dépistage des HAV afin de vérifier la présence ou non des HAV
- une nouvelle passation de la K-SADS-PL afin d'observer une évolution des diagnostics initialement retenus vers un trouble du spectre de la schizophrénie.

Les tests spécifiques à l'évaluation des marqueurs de cognition sociale (*NEPSY II*) et émotionnels (*EED IV* et *BAVQ-R*) n'ont pas été répétés à 6 mois afin d'éviter un biais d'apprentissage par effet test-retest. Le tableau 1 et la figure 1 illustrent le déroulement de l'étude.

Analyses statistiques

Des analyses descriptives étaient réalisées sur l'échantillon global de l'étude, univariées et bivariées, avec le test de Student pour les variables quantitatives et du Chi² pour les variables qualitatives. L'objectif principal de l'étude étant l'identification d'un lien entre la présence d'hallucination et les marqueurs de cognition sociale et émotionnels, des mesures de corrélation étaient aussi réalisées à l'aide du coefficient de corrélation de rho de Pearson, (ou méthode de Spearman dans le cas où les conditions de validités ne sont pas validées). L'hypothèse nulle considérée est la nullité du coefficient de corrélation rho entre les HAV et les marqueurs de cognition sociale et émotionnels. L'étude proposant deux critères de jugement principaux (marqueurs de cognition sociale et marqueur émotionnel), une correction du risque alpha par la méthode de Bonferonni, (soit alpha = 2.5%) étaient réalisées. Les analyses statistiques étaient réalisées avec le logiciel R.

4. Résultats

- **Analyses des résultats à T0**

Caractéristiques sociodémographiques et diagnostics cliniques (Tableau 2)

Un total de 40 sujets étaient inclus à T0 : 20 dans le groupe HAV+ et 20 dans le groupe HAV-. Les participants à l'étude étaient âgés de 12,8 ans (+/- 2,45), représentés majoritairement par des filles (75% filles vs 25% de garçon), avec un quotient intellectuel moyen de 101 (+/- 15,62).

A T0, un ou plusieurs diagnostics psychiatriques (DSM 5) de troubles thymiques, anxieux et comportementaux étaient retrouvés à la passation de la MINI-Kid chez tous les sujets du groupe HAV+. Le tableau 2 montre le bon appariement des deux groupes selon le sexe, l'âge et les diagnostics DSM 5.

Scores à l'échelle BAVQ-R pour le groupe HAV+ (Tableau 3)

Les hallucinations étaient décrites par le groupe HAV+ comme omnipotentes avec un score moyen de 15,60 (+/- 4,11). Les scores moyens de bienveillance et malveillance étaient respectivement de 9,80 (+/- 4,99) et 14,80 (+/- 5,38). Le score de résistance émotionnelle contre les HAV étaient de 9,70 (+/- 4,14) et le score de résistance comportementale était de 14,85 (+/- 4,75).

Marqueurs de cognition sociale et émotionnels à T0 (Tableau 3)

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes HAV+ et HAV- pour les marqueurs de cognition sociale et émotionnels. Aucune corrélation statistiquement significative n'était également retrouvée entre les marqueurs de cognition sociale et émotionnels et la présence des HAV à T0.

- **Analyses des résultats à T0+6 mois (Tableau 4)**

A T0+6 mois, 36 patients participaient encore à l'étude (18 patients dans chacun des deux groupes HAV+ et HAV-) avec 4 perdus de vue. Le groupe HAV+ présentait des hallucinations persistantes pour 50% des cas : on distinguait alors deux sous-groupes « HAV persistantes » et « HAV non persistantes ». Le groupe HAV- ne présentait pas d'HAV à T0+6 mois.

Marqueurs de cognition sociale et émotionnels à T0+6 mois

Le marqueur de cognition sociale ne mettait pas en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes avec « HAV persistantes » et « HAV non persistantes ».

Les groupes « HAV persistantes » et « HAV non persistantes » étaient significativement différents pour les émotions négatives telles que la tristesse ($p < 0.001$), la peur ($p < 0.001$), l'hostilité ($p = 0.03$) et la colère ($p = 0.04$). Le sentiment de joie était inversement associé au groupe « HAV persistantes » de façon significative ($p = 0.04$).

Ces émotions étaient également corrélées significativement à la persistance des HAV, en particulier la tristesse ($r = 0.74$, $p < 0.001$) et la peur ($r = 0.71$, $p < 0.001$). Aucun des critères de la BAVQ-R n'apparaissait comme un marqueur significativement lié à la persistance des HAV.

Evolution des diagnostics psychiatriques associés à T0+6 mois

Dans le groupe HAV+ (N=18), on retrouvait 3 patients présentant des diagnostics de trouble du spectre de la schizophrénie (K-SADS-PL) à T0+6 mois. Parmi ces 3 patients, seulement 2 présentaient des HAV persistantes à T0+6 mois. Dans le groupe HAV-, aucun patient n'avait évolué vers un trouble du spectre de la schizophrénie.

5. Discussion

Cette étude pilote, réalisée dans une population clinique pédiatrique ne répondant pas au diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie (DSM 5), cherchait à évaluer les marqueurs qui permettraient de différencier un groupe de sujets avec HAV d'un groupe sans HAV, appariés selon leur sexe, l'âge et le(s) diagnostic(s) psychiatrique(s) associé(s).

Le marqueur de cognition sociale n'apparaissait pas lié à la présence ni à la persistance des HAV chez les sujets de notre étude. Bien que notre hypothèse était basée sur une littérature décrivant une altération des capacités de cognition sociale chez les sujets avant même l'apparition des premiers symptômes psychotiques (Bartels-Velthuis, Blijd-Hoogewys, et Os 2011; Cotter et al. 2017; Lee et al. 2015), d'autres travaux ne renaient pas la cognition sociale comme un marqueur de vulnérabilité d'une symptomatologie psychotique en population pédiatrique générale (Steenhuis et al. 2019). Il existerait en effet une différence neurodéveloppementale en cognition sociale entre les sujets évoluant vers un trouble du spectre schizophrénique et ceux n'expérimentant qu'une symptomatologie psychotique « isolée » (Mollon et al. 2018). Il s'agirait, d'un point de vue cognitif, d'une population distincte de celle décrite à haut risque d'évolution vers un trouble psychotique (Fusar-Poli 2017). Ces résultats mettraient en évidence qu'un enfant ou un adolescent présentant des hallucinations isolées ne devrait pas être systématiquement observé selon une lecture catégorielle de ses symptômes, risquant de conclure à tort à un trouble psychotique (Laurens et al. 2020; F. Waters et al. 2018).

Notre étude mettait en évidence que le marqueur émotionnel est associé à la persistance des HAV et plus particulièrement lorsqu'il s'agissait d'émotions négatives telles que la tristesse, la peur, la colère et l'hostilité envers soi-même. Ces émotions pouvaient être notamment reliées aux diagnostics de dépression, d'anxiété et de trouble du comportement qui ont été systématiquement retrouvés chez les sujets présentant des HAV inclus dans l'étude. De plus, les sentiments d'omnipotence et de malveillance des voix pourraient participer à la détresse des sujets présentant des HAV (E. R. Peters et al. 2012). Ces résultats corroborent les données de la littérature (Kim Maijer, Palmen, et Sommer 2017a; Healy et al. 2019) qui décrivent l'hallucination comme une stratégie adaptative d'externaliser des émotions négatives difficilement mentalisées chez l'enfant et l'adolescent (F. Larøi, Van der

Linden, et Goëb 2009b). Pourrait-on alors envisager l'hallucination sous la forme d'un mécanisme de défense cognitif et/ou d'un facteur de stress entretenant la détresse psychique et les troubles psychiatriques associés (Symann et Hayez 2008; F. Askenazy et al. 2009) ? De récents travaux mettent en évidence un lien entre les expériences hallucinatoires et des antécédents d'exposition à des événements traumatiques en population pédiatrique (Medjkane et al. 2020) encourageant une poursuite de l'observation des hallucinations multisensorielles dans un contexte de trouble du stress post traumatique.

L'étude rapportait trois sujets ayant évolué vers un diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie dont seulement deux présentaient encore des HAV à 6 mois. Ces résultats témoignent de la vigilance à garder dans l'observation de l'évolution des expériences hallucinatoires et l'installation d'un trouble psychotique en population pédiatrique. Les différents travaux de littérature à ce sujet ne s'accordent pas totalement pour définir la place de ces hallucinations isolées dans le DSM 5 (F. Waters et al. 2018) : certains évoquent un symptôme psychotique « atténué » (Tsuang et al. 2013), un facteur « ultra haut risque » d'évolution vers un trouble psychotique, un symptôme psychotique bref (Schimmelmans et al. 2015) ou encore faisant partie de la catégorie « trouble psychotique non classé ailleurs » du DSM 5 (Kim Maijer, Palmen, et Sommer 2017a).

Cette étude comportait des limites cliniques et notamment concernant la taille de l'échantillon de sujet inclus et le critère d'inclusion d'âge. La littérature apparaît progressivement plus importante au sujet des hallucinations en population pédiatrique évoluant en dehors du diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie, mais encore insuffisante pour le calcul d'un nombre de sujet nécessaire satisfaisant. Aussi cette étude pilote a permis d'initier des premiers travaux et d'obtenir des résultats préliminaires qui pourront être repris dans de futures explorations. Des limites statistiques pouvaient également être retenues avec la présence de deux critères de jugement principaux, rendant le risque alpha moins puissant par correction selon la méthode de Bonferroni. La significativité du p reste également faible concernant les résultats des objectifs secondaires de l'étude. Son interprétation selon Fisher (Greenland et al. 2016) permet plutôt d'observer une tendance des résultats de l'étude servant à soutenir des hypothèses psychopathologiques qu'à définir un protocole thérapeutique. Enfin, la réévaluation à 6 mois pourrait être une limite discutable devant les études réévaluant les sujets inclus sur de plus longue période (Poulton R et al. 2000b; Bartels-Velthuis et al. 2016; Sullivan et al. 2020). Cette durée de réévaluation a été choisie pour privilégier la faisabilité de l'étude pilote et pour une surveillance rapprochée de troubles au pronostic potentiellement défavorable dans une population pédiatrique clinique. A 6 mois, le marqueur de cognition sociale (NEPSY II) n'a pas été réévalué afin d'éviter un biais d'apprentissage par effet test-retest. Dans ces conditions, le marqueur émotionnel (EED IV et BAVQ-R) n'a pas été re-testé isolément du reste de la réévaluation des critères de jugement principaux. Toutes ces limites, associées aux difficultés de définir ces expériences hallucinatoires dans une catégorie clinique, pourraient également expliquer les résultats contradictoires retrouvés avec ceux de la littérature concernant le lien entre cognition sociale et hallucination (Bartels-Velthuis, Blijd-Hoogewys, et Os 2011).

6. Conclusion

Les marqueurs de cognition sociale et émotionnels ne sont pas associés à la présence des HAV en population pédiatrique. Le marqueur de cognition sociale n'est pas non plus associé à la persistance de ces HAV à 6 mois. Mais le marqueur émotionnel, et plus particulièrement les émotions négatives

(tristesse, peur, colère et hostilité), est significativement associé à la persistance des HAV. Les expériences hallucinatoires de l'enfant et de l'adolescent nécessitent une évaluation et une prise en charge dimensionnelle et transnosographique des émotions tout en conservant une vigilance quant au risque d'évolution des troubles vers une catégorie diagnostic psychotique.

7. Tableaux et figures

Tableau 1 : Déroulement de l'étude

Evaluation		T0		T1	
		HAV +	HAV -	HAV +	HAV -
Critères d'inclusion	WISC IV abrégé	X	X		
	K-SADS-PL	X	X	X	X
	MINI-Kid	X	X		
Critère de constitution des groupes	Questionnaire de dépistage de HAV	X	X	X	X
Critères de jugement primaires et secondaires	NEPSY II	X	X		
	EED IV	X	X		
	BAVQ-R	X			

Figure 1 : Déroulé de l'étude

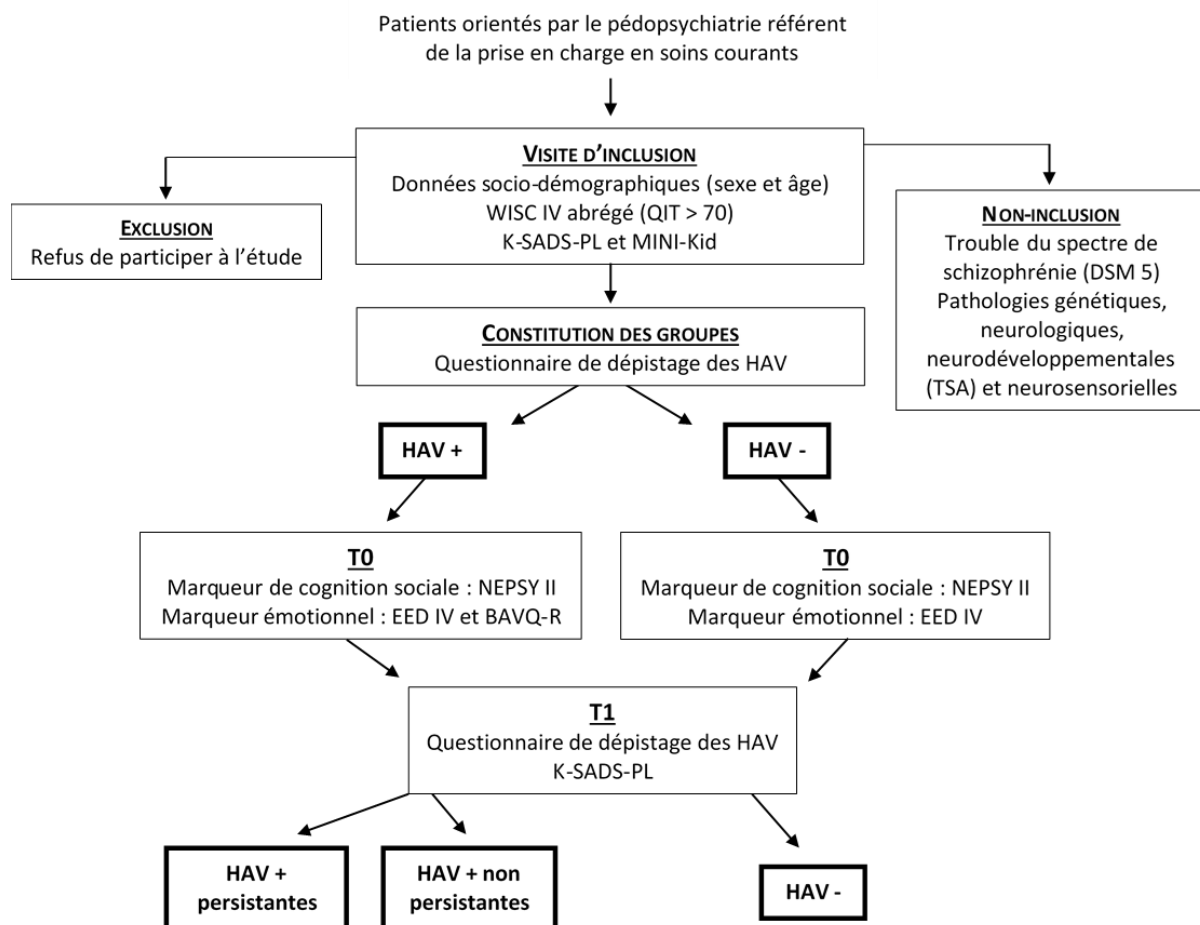


Tableau 2 : Analyses des données sociodémographiques et diagnostics cliniques à T0

T0	Total (N=40)	HAV+ (N=20)	HAV- (N=20)	p
Sexe (n, %)				
• Garçon	10 (25)	5 (12.5)	5 (12.5)	1
• Fille	30 (75)	15 (37.5)	15 (37.5)	1
Age (moyenne)	12.82	12.80	12.85	0.95
QIT (moyenne)	101.12	98.45	103.8	0.28
Diagnostic psychiatrique (DSM5) (n, %)				
Dépression	16 (40)	8 (20)	8 (20)	1
Dysthymie	12 (30)	6 (15)	6 (15)	1
Risque suicidaire	18 (45)	9 (22.5)	9 (22.5)	1
(Hypo)manie	6 (15)	1 (2.5)	5 (12.5)	0.08
Etat de stress aigu	24 (60)	11 (27.5)	13 (32.5)	0.51
Agoraphobie	16 (40)	9 (22.5)	7 (17.5)	0.51
Phobie sociale	5 (12.5)	2 (5)	3 (7.5)	0.63
Anxiété de séparation	11 (27.5)	6 (15)	5 (12.5)	0.72
TOC	3 (7.5)	0	3 (7.5)	0.07
TSPT	2 (5)	0	2 (5)	0.15
Anxiété généralisée	22 (55)	12 (30)	10 (25)	0.52
Trouble des conduites	13 (32.5)	5 (12.5)	8 (20)	0.31
TOP	16 (40)	9 (22.5)	7 (17.5)	0.52
TDAH	17 (42.5)	7 (17.5)	10 (25)	0.34

QIT : Quotient Intellectuel Total ; TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif ; TSPT : Trouble de Stress Post Traumatique ; TOP : Trouble Oppositionnel avec Provocation, TDAH : Trouble Déficit de l'Attention et Hyperactivité

Tableau 3 : Analyses des marqueurs de cognition sociale et émotionnels à T0

T0	Total (N=40)	HAV+ (N=20)	HAV- (N=20)	p	Coef de corrélation (r)	p	IC 95%
BAVQ-R (moyenne)							
Omnipotence		15.60			0.92	< 0.001	
Bienveillance		9.80			0.93	< 0.001	
Malveillance		14.80			0.93	< 0.001	
Resistance émotionnelle		9.70			0.93	< 0.001	
Résistance comportementale		14.85			0.93	< 0.001	
Engagement émotionnel		6.50			0.94	< 0.001	
Engagement comportemental		5.45			0.94	< 0.001	
Théorie de l'esprit (%)				0.30	0.19	0.25	
• Note normale	27 (67.5)	12 (30)	15 (37.5)				
• Note normale inférieure	11 (27.5)	6 (15)	5 (12.5)				
• Note anormale inférieure	2 (5)	2 (5)	0				
Reconnaissance des émotions (%)				1			
• Note normale	40 (100)	20 (50)	20 (50)				
• Note normale inférieure	0	0	0				
• Note anormale inférieure	0	0	0				
Reconnaissance joie				0.57	-0.08	0.60	
• Note normale	25 (62.5)	13 (32.5)	12 (30)				
• Note normale inférieure	11 (27.5)	6 (15)	5 (12.5)				
• Note anormale inférieure	4 (10)	1 (2.5)	3 (7.5)				
Reconnaissance de la tristesse				0.15	0.31	0.05	
• Note normale	22 (55)	8 (20)	14 (35)				
• Note normale inférieure	14 (35)	9 (22.5)	5 (12.5)				
• Note anormale inférieure	5 (12.5)	3 (7.5)	1 (2.5)				
Reconnaissance de la neutralité				0.82	0.01	0.93	
• Note normale	30 (75)	15 (37.5)	15 (37.5)				
• Note normale inférieure	5 (12.5)	2 (5)	3 (7.5)				
• Note anormale inférieure	5 (12.5)	3 (7.5)	2 (5)				
Reconnaissance de la peur				0.67	-0.12	0.47	
• Note normale	32 (80)	17 (42.5)	15 (37.5)				
• Note normale inférieure	6 (15)	2 (5)	4 (10)				
• Note anormale inférieure	2 (5)	1 (2.5)	1 (2.5)				
Reconnaissance de la colère				1	0	1	
• Note normale	32 (80)	16 (40)	16 (40)				
• Note normale inférieure	6 (15)	3 (7.5)	3 (7.5)				
• Note anormale inférieure	2(5)	1 (2.5)	1 (2.5)				
Reconnaissance du dégoût				0.28	0.19	0.23	
• Note normale	28 (70)	12 (30)	16 (40)				
• Note normale inférieure	5 (12.5)	4 (10)	1 (2.5)				
• Note anormale inférieure	7 (17.5)	4(10)	3 (7.5)				
EED IV (moyenne)							
Culpabilité	7.78	8.55	7	0.23	0.19	0.23	(-0.13 ; 0.47)
Timidité	7.33	8.60	6.05	0.04	0.32	0.04	(0.01 ; 0.57)
Joie	9.40	9	9.8	0.45	-0.12	0.45	(-0.42 ; 0.20)
Dégoût	6.15	6.45	5.85	0.52	0.11	0.52	(-0.21 ; 0.40)
Hostilité envers soi	7.83	8.20	7.45	0.57	0.09	0.57	(-0.22 ; 0.40)
Honte	8.70	9.15	8.25	0.39	0.14	0.39	(-0.18 ; 0.43)
Tristesse	8.80	9.4	8.2	0.34	0.16	0.34	(-0.17 ; 0.44)
Surprise	7.60	8	7.2	0.42	0.13	0.43	(-0.19 ; 0.42)
Mépris	4.88	5.10	4.65	0.56	0.09	0.56	(-0.22 ; 0.39)
Intérêt	8.40	8.95	7.85	0.31	0.17	0.31	(-0.15 ; 0.45)
Peur	7.83	8.15	7.50	0.56	0.09	0.58	(-0.23 ; 0.39)
Colère	8.45	9.35	7.55	0.10	0.26	0.10	(-0.05 ; 0.53)

Tableau 4 : Analyse des marqueurs de cognition sociale et émotionnels dans le groupe HAV+ à T1

Groupe HAV+ à T1 (N=18)	HAV persistantes (N=9)	HAV non persistantes (N=9)	p	Coef de corrélation (r)	p	IC 95%
Théorie de l'esprit			0.27	0.30	0.23	
• Note normale	4	7				
• Note normale inférieure	4	1				
• Note anormale inférieure	1	1				
Reconnaissance des émotions						
Reconnaissance joie			0.42	0,06	0,81	
• Note normale	5	6				
• Note normale inférieure	4	2				
• Note anormale inférieure	0	1				
Reconnaissance de la tristesse			0.13	0,21	0,40	
• Note normale	3	3				
• Note normale inférieure	3	6				
• Note anormale inférieure	3	0				
Reconnaissance de la neutralité			0.81	0,14	0,59	
• Note normale	6	7				
• Note normale inférieure	1	1				
• Note anormale inférieure	2	1				
Reconnaissance de la peur			0.58	-0,16	0,51	
• Note normale	8	7				
• Note normale inférieure	1	1				
• Note anormale inférieure	0	1				
Reconnaissance de la colère			0.06	0,45	0,06	
• Note normale	6	9				
• Note normale inférieure	3	0				
• Note anormale inférieure	0	0				
Reconnaissance du dégoût			0.49	0,05	0,85	
• Note normale	5	6				
• Note normale inférieure	3	1				
• Note anormale inférieure	1	2				
EED IV (moyenne)						
Culpabilité	8.9	7.9	0.62	0.12	0.63	(-0.36 ; 0.55)
Timidité	9.7	7.9	0.45	0.24	0.34	(-0.26 ; 0.63)
Joie	7.3	11.1	0.04*	-0.50	0.03*	(-0.78 ; -0.05)
Dégoût	7.7	5	0.49	0.45	0.06	(-0.02 ; 0.76)
Hostilité envers soi	10.1	6.1	0.03*	0.55	0.02*	(0.11 ; 0.81)
Honte	10.8	8	0.09	0.43	0.08	(-0.05 ; 0.74)
Tristesse	12.3	6.7	<0.001*	0.74	<0.001*	(0.43 ; 0.90)
Surprise	8.2	7.2	0.53	0.18	0.46	(-0.31 ; 0.59)
Mépris	6	4.7	0.08	0.26	0.29	(-0.23 ; 0.65)
Intérêt	9.3	9.5	0.89	-0.03	0.90	(-0.49 ; 0.44)
Peur	10.9	6.2	<0.001*	0.71	<0.001*	(0.38 ; 0.89)
Colère	11.4	8	0.04*	0.51	0.03*	(0.06 ; 0.79)
BAVQ-R (moyenne)						
Omnipotence	17.2	13.8	0.10	0.39	0.10	
Bienveillance	10.3	9.7	0.89	0.04	0.86	
Malveillance	14.8	14.7	1	0.01	0.96	
Résistance émotionnelle	10	9.4	0.75	0.08	0.73	
Résistance comportementale	15	14.7	0.96	-0.02	0.93	
Engagement émotionnel	6.8	6.6	0.84	-0.06	0.81	
Engagement comportemental	5.7	5.4	0.28	0.26	0.29	

8. Résultats complémentaires

Dans ce travail de recherche, nous avons fait le choix de ne publier que les résultats issus des analyses statistiques liées aux objectifs principaux de l'étude. Dans l'article publié, l'objectif secondaire de l'étude concernant « l'évolution des diagnostics psychiatriques associés à T0+6mois » n'évoquait que le diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie (K-SADS-PL). De plus, la comparaison entre les groupes « HAV persistantes » (n=9) et « HAV non persistantes » (n=9) ne concerne que le groupe HAV+ à T0.

Dans des analyses complémentaires, nous avons comparé les groupes « HAV+ » à T0+6mois (n=9) avec l'ensemble des patients HAV- à T0+6mois (n=27). De plus, les données recueillies dans ce travail nous ont également permis de mesurer l'évolution d'autres diagnostics psychiatriques associés à la présence ou non des HAV à T0+6 mois. Ces analyses statistiques nous ont permis de mettre en évidence des associations et corrélations significatives entre les marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale et l'évolution des HAV et les diagnostics psychiatriques associés (tableau 5).

Marqueurs de cognition sociale et émotionnels à T0+6 mois

- *Marqueurs de cognition émotionnelle*

Les analyses réalisées retrouvent comme précédemment des résultats significatifs pour les émotions d'hostilité envers soi ($p=0,04$ et $r=0,35$; $p=0,03$), de tristesse ($p<0,01$ et $r=0,52$; $p<0,01$), de peur ($p<0,01$ et $r=0,45$; $p<0,01$) et de colère ($p<0,01$ et $r=0,44$; $p<0,01$) et l'émotion de joie inversement corrélée ($p=0,03$ et $r=-0,37$; $p=0,02$).

Nous retrouvons également des résultats significatifs pour les émotions de timidité ($p=0,04$ et $r=0,39$; $p=0,03$) et de mépris ($p=0,04$ et $r=0,34$; $p=0,04$).

- *Marqueurs de cognition sociale*

Les résultats retrouvés ici complètent les précédents avec des erreurs de reconnaissance des émotions de tristesse au test NEPSY II significativement associées aux HAV+ à T0+6mois ($p=0,04$).

Evolution des diagnostics psychiatriques associés à T0+6 mois

Les analyses statistiques réalisées à T0+6mois entre les groupes HAV+ et HAV- mettent en évidence une association et corrélation significative avec le diagnostic de TSPT ($p=0,01$ et $r=0,41$; $p=0,01$). Ces résultats rejoignent les données de la littérature scientifique mettant en lien les HAV avec des événements traumatiques antérieurs de l'enfance (Read et al. 2005; McCarthy-Jones 2011; Filippo Varese et al. 2012; K. Daalman et al. 2012; Abajobir et al. 2017; Langlois 2020a; Lyndon et Corlett 2020) mais également les résultats de précédents travaux réalisés au sein de l'équipe de recherche (Florence Askenazy et al. 2007; F. Askenazy et al. 2009).

On note également un âge significativement plus élevé ($p=0,002$ et $r=0,38$; $p=0,02$), en moyenne de 14,4 ans, chez les patients présentant des HAV à T0+6mois. Ce résultat concorde avec les données de la littérature qui rapportent que l'expérience hallucinatoire chez l'adolescent comme plus congruente au trouble auquel elle est associée (Kim Maijer, Palmen, et Sommer 2017a; Schimmelmann et al. 2015; Ian Kelleher et al. 2012) et également comme un facteur de d'évolution vers un trouble psychotique (Bartels-Velthuis et al. 2016; Poulton R et al. 2000a; Dominguez et al. 2011).

Tableau 5 : Analyse des marqueurs de cognition sociale et émotionnels entre les groupes « HAV+ » et « HAV-» à T0 et les groupes « HAV+ » et « HAV-» à T0+6 mois

	T0						T0+6mois					
	Total (N=40)	HAV+ (N=20)	HAV- (N=20)	p	Coef de corrélation (r)	p	Total (N=36)	HAV + (N=9)	HAV - (N=27)	p	Coef de corrélation (r)	p
Sexe (n, %)				1	0	1				0,26	0,18	0,28
• Garçon	10 (25)	5 (25)	5 (25)				9 (25)	1 (11,1)	8 (29,6)			
• Fille	30 (75)	15 (75)	15 (75)				27 (75)	8 (88,9)	19 (70,4)			
Age (moyenne)	12,82	12,80	12,85	0,95	-0,004	0,98	12,78	14,44	12,22	0,02*	0,38	0,02*
TSPT +	0	0	0	0	-0,23	0,15	4 (11,1)	3 (33,3)	1 (3,7)	0,01*	0,41	0,01*
Psychose +	0	0	0	0	0	0	3 (8,33)	2 (22,2)	1 (3,7)	0,08	0,29	0,08
Diagnostic psychiatrique (DSM5) (n, %)												
Dépression	16 (40)	8 (40)	8 (40)	1	0	1	8 (22,2)	2 (22,2)	6 (22,2)	1	0	1
Manie	6 (15)	1 (5)	5 (25)	0,08	-0,28	0,08	13 (36,1)	2 (22,2)	11 (40,7)	0,32	-0,16	0,33
Trouble panique	24 (60)	11 (55)	13 (65)	0,51	-0,10	0,53	23 (63,9)	5 (55,5)	18 (66,7)	0,55	-0,10	0,56
Agoraphobie	16 (40)	9 (45)	7 (35)	0,51	0,10	0,53	17 (47,2)	6 (66,7)	11 (40,7)	0,18	0,23	0,19
Anxiété de séparation	11 (27,5)	6 (30)	5 (25)	0,72	0,06	0,73	8 (22,2)	1 (11,1)	7 (25,9)	0,35	-0,15	0,37
Anxiété sociale	5 (12,5)	2 (10)	3 (15)	0,63	-0,07	0,64	5 (13,9)	1 (11,1)	4 (14,8)	0,78	-0,05	0,79
Trouble obsessionnel compulsif	3 (7,5)	0	3 (15)	0,07	-0,28	0,07	3 (8,33)	1 (11,1)	2 (7,40)	0,73	0,06	0,74
Anxiété généralisée	22 (55)	12 (60)	10 (50)	0,52	0,10	0,53	13 (36,1)	5 (55,5)	8 (29,6)	0,16	0,23	0,17
TDAH	17 (42,5)	7 (35)	10 (50)	0,34	-0,17	0,35	16 (44,4)	5 (55,5)	11 (40,7)	0,44	0,13	0,45
Trouble opposition provocation	16 (40)	9 (45)	7 (35)	0,52	0,10	0,53	11 (30,6)	2 (22,2)	9 (33,3)	0,53	-0,10	0,54
Trouble des conduites	13 (32,5)	5 (25)	8 (40)	0,31	-0,16	0,32	12 (33,3)	2 (22,2)	10 (37,0)	0,41	-0,14	0,43
BAVQ-R (moyenne)												
Omnipotence		15,60			0,92	< 0,001	15,56	17,22	13,89	0,11	0,40	0,10
Bienveillance		9,80			0,93	< 0,001	10,06	10,33	9,78	0,89	0,04	0,86
Malveillance		14,80			0,93	< 0,001	14,83	14,89	14,78	1	0,01	0,97
Résistance émotionnelle		9,70			0,93	< 0,001	9,72	10,00	9,44	0,76	0,08	0,73
Résistance comportementale		14,85			0,93	< 0,001	14,89	15,00	14,78	0,96	-0,02	0,93
Engagement émotionnel		6,50			0,94	< 0,001	6,78	6,89	6,67	0,84	-0,06	0,81
Engagement comportemental		5,45			0,94	< 0,001	5,61	5,78	5,44	0,30	0,26	0,29
Théorie de l'esprit (%)				0,30	0,18	0,25				0,25	0,28	0,10
• Note normale	27 (67,5)	12 (60)	15 (75)				24 (66,6)	4 (44,4)	20 (74,1)			
• Note normale inférieure	11 (27,5)	6 (30)	5 (25)				10 (27,8)	4 (44,4)	6 (22,2)			
• Note anormale inférieure	2 (5)	2 (10)	0				2 (5,55)	1 (11,1)	1 (3,7)			
Reconnaissance des émotions (%)				1	0	1				1	0	1
• Note normale	40 (100)	20 (100)	20 (100)				36 (100)	9 (100)	27 (100)			
• Note normale inférieure	0	0	0				0	0	0			

• Note anormale inférieure	0	0	0				0	0	0			
Reconnaissance joie				0,57	-0,08	0,60				0,27	0,007	0,97
• Note normale	25 (62,5)	13 (65)	12 (60)				22 (61,1)	5 (55,5)	17 (69,7)			
• Note normale inférieure	11 (27,5)	6 (30)	5 (25)				10 (27,7)	4 (44,4)	6 (22,2)			
• Note anormale inférieure	4 (10)	1 (5)	3 (15)				4 (11,1)	0	4 (14,8)			
Reconnaissance de la tristesse				0,15	0,31	0,05				0,04*	0,31	0,06
• Note normale	22 (55)	8 (40)	14 (70)				19 (52,8)	3 (33,3)	16 (59,2)			
• Note normale inférieure	14 (35)	9 (45)	5 (25)				13 (36,1)	3 (33,3)	10 (37,0)			
• Note anormale inférieure	5 (12,5)	3 (15)	1 (5)				4 (11,1)	3 (33,3)	1 (3,7)			
Reconnaissance de la neutralité				0,82	0,01	0,93				0,70	0,12	0,48
• Note normale	30 (75)	15 (75)	15 (75)				27 (75)	6 (66,7)	21 (77,8)			
• Note normale inférieure	5 (12,5)	2 (10)	3 (15)				4 (11,1)	1 (11,1)	3 (11,1)			
• Note anormale inférieure	5 (12,5)	3 (15)	2 (10)				5 (13,9)	2 (22,2)	3 (11,1)			
Reconnaissance de la peur				0,67	-0,12	0,47				0,66	-0,13	0,45
• Note normale	32 (80)	17 (85)	15 (75)				29 (80,6)	8 (88,9)	21 (77,8)			
• Note normale inférieure	6 (15)	2 (10)	4 (20)				5 (13,9)	1 (11,1)	4 (14,8)			
• Note anormale inférieure	2 (5)	1 (5)	1 (5)				2 (5,55)	0	2 (7,40)			
Reconnaissance de la colère				1	0	1				0,27	0,19	0,27
• Note normale	32 (80)	16 (80)	16 (80)				29 (80,6)	6 (66,6)	23 (85,2)			
• Note normale inférieure	6 (15)	3 (15)	3 (15)				6 (16,7)	3 (33,3)	3 (11,1)			
• Note anormale inférieure	2(5)	1 (5)	1 (5)				1 (2,78)	0	1 (3,7)			
Reconnaissance du dégoût				0,28	0,19	0,23				0,15	0,12	0,48
• Note normale	28 (70)	12 (60)	16 (80)				25 (69,4)	5 (55,5)	20 (74,1)			
• Note normale inférieure	5 (12,5)	4 (20)	1 (5)				5 (13,9)	3 (33,3)	2 (7,40)			
• Note anormale inférieure	7 (17,5)	4 (20)	3 (15)				6 (16,7)	1 (11,1)	5 (18,5)			
EED IV (moyenne)												
Culpabilité	7,78	8,55	7,00	0,23	0,19	0,23	7,78	8,89	7,41	0,29	0,18	0,29
Timidité	7,33	8,60	6,05	0,03*	0,35	0,02*	7,33	9,67	6,56	0,04*	0,39	0,03*
Joie	9,40	9,00	9,80	0,51	-0,10	0,51	9,53	7,33	10,26	0,03*	-0,37	0,02*
Dégoût	6,15	6,45	5,85	0,48	0,12	0,48	6,19	7,67	5,70	0,06	0,32	0,06
Hostilité envers soi	7,83	8,20	7,45	0,49	0,11	0,49	7,83	10,11	7,07	0,04*	0,35	0,03*
Honte	8,70	9,15	8,25	0,46	0,12	0,46	8,86	10,78	8,22	0,06	0,32	0,05*
Tristesse	8,80	9,40	8,20	0,35	0,15	0,35	8,86	12,33	7,70	< 0,01*	0,52	< 0,01*
Surprise	7,60	8,00	7,20	0,41	0,13	0,41	7,50	8,22	7,26	0,38	0,15	0,37
Mépris	4,88	5,10	4,65	0,57	0,09	0,57	5,00	6,00	4,67	0,04*	0,34	0,04*
Intérêt	8,40	8,95	7,85	0,47	0,12	0,47	8,61	9,33	8,37	0,63	0,08	0,63
Peur	7,83	8,15	7,50	0,49	0,11	0,49	8,08	10,89	7,15	< 0,01*	0,45	< 0,01*
Colère	8,45	9,35	7,55	0,09	0,28	0,08	8,75	11,44	7,85	< 0,01*	0,44	< 0,01*

Chapitre 2 : Etude Physalis 2

A. Protocole publié dans la revue *Plos One* (juillet 2024)

Relationship between social cognition and emotional markers and acoustic-verbal hallucination in youth with post-traumatic stress disorder: protocol for a prospective, 2-year, longitudinal case-control study

Louise-Emilie Dumas^{1,2*}, Arnaud Fernandez^{1,2,3}, Philippe Auby^{1,2}, Florence Askenazy^{1,2,3}

Authors affiliation:

1. University Department of Child and Adolescent Psychiatry, Pediatric Hospitals of Nice CHU-Lenval, NICE, France
2. Université Côte d'Azur, CoBTek, FRIS, 06108 Nice cedex, France
3. Expert Center for Psychotrauma Paca Corse, France

1. Abstract

Introduction: Auditory-verbal hallucinatory experiences (AVH) have a 12% prevalence in the general pediatric population. Literature reports a higher risk of developing AVH in post-traumatic stress disorder (PTSD). The persistence of AVHs during adolescence represents a risk of evolution into psychotic disorders. Social cognition and emotional markers could be considered prodromes markers of this evolution. The objectives of this prospective observational study are to observe social cognition and emotional markers correlation with the presence and persistence of AVH over two years and with the evolution of PTSD and psychotic diagnosis.

Methods and analysis: This prospective case-control study, longitudinal over two years (with an interim reassessment at six months and one year), will include 40 participants aged 8 to 16 years old with a diagnosis of PTSD and without a diagnosis of psychosis according to the criteria of DSM-5 (K-SADS-PL). Subjects included are divided into two groups with AVH and without AVH matched by gender, age and diagnosis. The primary outcome measure will be the correlation between social cognition and emotional makers and the presence of AVH in the PTSD pediatric population without psychotic disorders. The social cognition marker is assessed with the NEPSY II test. The emotional marker is assessed with the Differential Emotion Scale IV and the Revised Beliefs About Voices Questionnaire. The secondary outcome measures are the correlation of these markers with the persistence of AVH and the evolution of the patient's initial diagnosis two years later.

Discussion: The originality of our protocol is to explore the potential progression to psychosis from PTSD by cognitive biases. This study supports the hypothesis of connections between PTSD and AVH through sensory, emotional and cognitive biases. It proposes a continuum model from PTSD to psychotic disorder due to impaired perception like AVH.

Clinical trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03356028.

Keywords: Hallucination, Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD), child and adolescent, social cognition, emotional marker

2. Introduction

Hallucination is an experience described as "a perception without an object to perceive" (Symann et Hayez 2008). It can occur in the absence of organic disorders (metabolic, genetic, infectious, neurological or toxicological), and physiological events (such as hypnagogic or hypnopompic hallucinations) and differs from controlled imaginary productions (Renaud Jardri et al. 2014). These hallucinations as a developmental phenomenon (K. Maijer et al. 2018) linked to psychic immaturity (Bartels-Velthuis et al. 2016; Rubio et al. 2012b). They can appear from the age of 5 years (Pignon et al. 2018; Edelson 2006b) with a prevalence in the general pediatric population of 17% in 9–12 years old and 7.5% in 13–18 years old (Pignon et al. 2018; I. Kelleher et al. 2012). They can evolve isolated, without other associated psychotic symptoms (delusions, disorganized thinking, behavioral disturbance) and without altering the child's relationship with reality and with their environment (Escher et al. 2002). They are comorbid with psychic disorders like depression, anxiety and behavioral disorders (Kim Maijer, Palmen, et Sommer 2017b; Healy et al. 2019), have a high risk of suicide (Fujita et al. 2015; Lindgren et al. 2017) and represent a risk of impaired functioning of the child on a daily basis (A. A. Bartels-Velthuis, Jenner, van de Willige, et al. 2010). Literature has described multisensory hallucinations in the pediatric population that are more frequent (Pignon et al. 2018; Kim Maijer et al. 2019) than in adults. Acoustic-verbal hallucination (AVH) is the sensorial modality chosen because it appears the most found in clinical practice (Pignon et al. 2018) and is described in the literature with an identical prevalence in children and adolescents of 12% (K. Maijer et al. 2018; Medjkane et al. 2020). Hallucinatory experiences are found in childhood adversities or trauma, and trauma is a factor of hallucinations persistence as recurrent sensory memories (A. A. Bartels-Velthuis, van de Willige, et al. 2012; Trotta, Murray, et Fisher 2015). The diagnosis of post-traumatic stress disorder (PTSD) includes symptoms of intrusion (repetitive memories), avoidance of stimuli associated with trauma, cognitive and mood alterations, and hypervigilance (Kaufman et al. 2016b). Intrusion symptoms such as visual or auditory revival in flashbacks may represent a risk for the development of AVH (Crompton, Lahav, et Solomon 2017; Chris R. Brewin et Patel 2010; Gamache Martin, Van Ryzin, et Dishion 2016; K. Daalman et al. 2012). In most cases, hallucinations in children and adolescents are described as transient and benign (Rubio et al. 2012b; A. A. Bartels-Velthuis, Jenner, van de Willige, et al. 2010). Studies report that the persistence of AVH indicates a risk of evolution to a psychiatric disorder. Their persistence increases the risk of aggravation of mood disorders, anxiety and associated behaviors. The literature also points to the risk of evolution to schizophrenia spectrum disorder, especially if hallucinations persist into adolescence (Bartels-Velthuis et al. 2016; Poulton R et al. 2000a; Dominguez et al. 2011). Social cognition disorders are considered prodromal markers, even indicators of a risk of evolution to schizophrenia spectrum disorder (Cotter et al. 2017; Lee et al. 2015). Impaired theory of mind and affect recognition abilities are described in the positive symptomatology of schizophrenia and contribute to disorder persistence and worsening (Renaud Jardri et al. 2014; Kim Maijer et al. 2019). Emotional dysregulation is a marker also described as promoting a distortion of reality (van Rossum et al. 2011b), such as the hallucinatory experience.

A previous study in Nice was conducted in 2016 in CHU Lenval (Nice) to identify social cognition and emotional markers associated with AVH in non-psychotic children and adolescents. These previous results showed that social cognitions were not associated with the presence or persistence of AVH, but emotional markers were associated with the persistence of AVH (i.e. fear, anger and sadness). It was also found that PTSD was significantly associated with the persistence of AVH (L.-E. Dumas et al. 2021).

We reproduce the protocol of the previous study to explore AVH in children and adolescents with PTSD and without any other sign of psychosis. We hypothesize that social cognition and emotional experiences are common markers to explain the presence and persistence of AVH in non-psychotic children and adolescents with PTSD. We based on the continuum model of Van Os (Linscott et van Os 2013a; J. van Os et al. 2001; 2009), between infra-clinical and clinical signs of a psychotic phenotype. Like in children and adolescents with early onset schizophrenia studies, we supposed that social cognition and emotional markers (Pilowsky et al. 2000; Bourgou et al. 2012; F. Schneider et al. 2006; Walker 1981) would act as a traumatic information processing bias (Renaud Jardri et al. 2014) and would promote the presence and persistence of AVH. There is a high prevalence of traumatic antecedents or social adversity in the life of patients with hallucinatory phenomena in child and adult population studies (Taleb 2014). Based on psychotic adult studies (A. P. Morrison et Baker 2000; Badcock et Hugdahl 2012), Larøi and al. describe hallucination in children and adolescents as a defense mechanism against an intrusive cognitive event that engenders an unpleasant affect (distress, anxiety) (F. Larøi, Van der Linden, et Goëb 2009a). Traumatic antecedents associated with impaired social cognition and emotional markers would cause a less effective compensatory strategies for managing anxiety, and make the subject vulnerable to the appearance of hallucinations (Linscott et van Os 2013a; Jim van Os et al. 2003). If stressors may favor the presence of hallucinations, hallucinations can also maintain traumatic symptoms and promote the persistence of the trouble (F. Askenazy et al. 2009). The hypothesis of our study is that social cognitions and emotional markers are expressed differently in the presence or absence of AVH in children and adolescents with PTSD. This study offers a prospective observation of these markers in the evolution of AVH and psychotic disorder in children and adolescents with PTSD.

3. Objectives

The main objective of our study protocol is to compare social cognition markers and emotional markers according to the presence or absence of AVH in non-psychotic children and adolescents with PTSD. The secondary objectives of our study protocol are: 1) To compare social cognition markers and emotional markers according to the persistence at 2 years of AVH in non-psychotic children and adolescents with PTSD; 2) To evaluate the correlations between social cognition markers and emotional markers with AVH and with the persistence of AVH over two years; and 3) To evaluate social cognition and emotional markers associated with the evolution of PTSD and the development of psychotic disorder at two years.

4. Methods and analysis

- **Study design and sitting**

Physalis study is a observational prospective, monocentric biomedical research protocol, on a case-control model and open, longitudinal over 2 years. Participants will be followed longitudinally in four-time assessment points: T0: baseline assessment; T1: at six months; T2: at one year; T3: at two years. It is conducted in the University Department of Child and Adolescent Psychiatry in Pediatric Hospitals of Nice CHU-Lenval. The time from first inclusion to study completion is expected to be seven years, including a recruitment phase (5 years) plus a follow-up (2 years).

- **Study sample**

Participants are children and adolescents including in- and out-patients of child psychiatric units with a diagnosis of PTSD (DSM-5).

Inclusion criteria: boys and girls aged 8 to 16; without intellectual deficit (QIT > 70); with a diagnosis of PTSD according to DSM-5 criteria (K-SADS-PL); receiving child psychiatry care for a diagnosis of mood, anxiety and/or behavioral disorder.

Exclusion criteria: a diagnosis of schizophrenia spectrum disorder according to DSM-5 criteria (K-SADS-PL); the presence of genetic, neurological, neurodevelopmental (including autism spectrum disorder) and neurosensory pathologies.

This case-control model observes a population with PTSD. Subjects included are divided into two groups: an experimental group with the presence of AVH ("AVH +" group), and a control group without AVH ("AVH -" group). Participants in the two groups will be matched by gender, age (more or less six months), and initial diagnosis based on DSM-5 criteria (American Psychiatric Association 2013; Kaufman et al. 2016; Thümmeler et Askenazy 2018).

- **Recruitment and consent**

The recruitment is performed by psychiatrists at the University Department of Child and Adolescent Psychiatry of the Pediatric Hospitals of Nice - CHU Lenval. Patients are addressed to the study coordinators by the child psychiatrist in charge of the patient's care or selected through the electronic registries of the CHU Lenval. All participants are contacted individually by an experienced and trained evaluator. During the screening, patients are informed about the study procedures. There is no financial compensation for the study participation. Before being enrolled, subjects and their legal representatives must provide signed informed assents.

- **Assessment and outcomes measures**

Assessment of inclusion and non-inclusion criteria

The PTSD and psychosis section of the psychometric test Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime (K-SADS-PL) (Kaufman et al. 2016) in the presence of the child and their parents, is employed to validate the existence of PTSD and the absence of psychotic disorders. K-SADS-PL is a semi-structured diagnostic interview to evaluate current and past episodes of psychopathology in children and adolescents based on DSM-5 criteria, validated in french version (Thümmeler et Askenazy 2018).

The absence of mental retardation is determined using the abbreviated form of the Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC) IV. The french version of abbreviated form of WISC IV (Grégoire J 2009b) permits the rapid passing of WISC IV tests while ensuring an accurate and reliable estimate of the Total Intelligence Quotient (TIQ).

The psychometric test Mini International Neuropsychiatric Interview Enfants-Adolescents (MINI-Kid) (Sheehan et al. 2010a), validated in french version (Hergueta et Weiller 2017) explores in a standardized way the main psychiatric disorders of the DSM-5 axis in children. This interview is performed with the child and their parents. The presence of any initial psychiatric disorder is categorized using the MINI-Kid: mood disorder: (depression and (hypo)mania); anxiety disorder (panic disorder, agoraphobia, social phobia, obsessive-compulsive disorder and generalized anxiety); behavioral disorder (conduct disorder and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)).

All of these instruments were previously translated and validated in French.

A sociodemographic and clinical questionnaire, used in a previous study (L.-E. Dumas et al. 2021), is employed to collect information on perinatal, medical, surgical, psychological and psychiatric history, psychomotor development, family history, biographical information, and family environment. A specific part focuses on hallucinatory phenomena to clarify them, to exclude hypnopompic and hypnagogic episodes, imaginary productions and companions. We then establish a more detailed description of hallucinations by analyzing their characteristics: age of onset, clinical type, content, frequency, location tone and number of voices heard.

Assessment for group allocation

AVH test questionnaire, used in a previous study (L.-E. Dumas et al. 2021), is employed to classify participants in “AVH +” or “AVH –” groups. This questionnaire is inspired by the schizophrenia section of the Diagnostic Interview Schedule for Children-Child (DISC-C) (Costello A et al. 1984; Costello, Edelbrock, et Costello 1985), two of which relate to the existence of AVH. The study evaluator posed the following question to all participants included in the study: “Have you ever heard a voice in your head that is different from your own and that no one else hears except you?” to accurately determine whether they would belong to the “AVH+” or “AVH-” group.

Outcomes measured

- *Primary outcome*

Social cognition skills are assessed using NEPSY II's "Theory of Mind" and "Emotion Recognition" tests (Schmitt et Wodrich 2004), in french version (Marit Korkman et al. 2012). The “Theory of Mind” test assesses the child's ability to comprehend other perspectives, intentions, and beliefs. “Emotion Recognition” assesses facial affect recognition ability based on six facial expressions: joy, sadness, anger, fear, disgust and a neutral expression.

Participants’ emotional experience is assessed using the Differential Emotional Scale IV (DES IV) (Izard CE et al. 1974), in french version (Ouss et al. 1990). This self-report scale measures the subjective emotional experience by assessing the experience of the following: interest, joy, surprise, anger, contempt, disgust, sadness, fear, guilt, shame, shyness, and hostility against self. This instrument measures the emotions-traits representing stable individual differences, as expressed by the frequency with which emotions are experienced in everyday life.

The Beliefs About Voices Questionnaire-Revised (BAVQ-R) (Birchwood et Chadwick 1997a; Paul Chadwick, Lees, et Birchwood 2000a) is a self-report scale that characterizes patients' relationships with their hallucinations, validated in french version (Vavasseur-Desperriers 2007a). It determines the omnipotent, benevolent or malicious nature of the voices. It also explores the subject's reaction to their voices, either the ability to resist or the decision to follow what they say.

- *Secondary outcome*

The evaluation of the persistence of non-psychotic AVH is made using the same AVH test questionnaire used during the inclusion phase.

The assessment of the psychiatric diagnosis is made using PTSD and psychosis section of the K-SADS-PL and the MINI-Kid.

- **Procedure**

This study includes two stages: the screening and study assessment performed immediately after inclusion (T0), and a follow-up assessment performed after six months (T1), one year (T2) and two years (T3).

These study procedures are illustrated in Figure 1 (Figure 1) and Figure 2 (Figure 2).

The study model does not allow blinding because it is a case-control study and the patient's clinical data contains the question of the presence or absence of AVH at each stage of the protocol. During this study, participants continue their usual child psychiatric follow-up, and other types of treatment can be offered.

Figure 1: SPIRIT Schedule of enrolment, interventions and assessments

Figure 2: Flow chart

- **Sample size**

The current literature data does not provide enough information for the calculation of the effect size and the required sample size. We were consequently unable to calculate a number of subjects necessary for the physalis study. We calculated a number of necessary subjects on the feasibility of recruiting and monitoring patients in the child psychiatry department and based on our previous work: a number of 15 patients per group, and a total number of 30 patients in total, were chosen. Considering a rate of loss of follow-up and missing data of around 30%, 20 patients are to be included per arm for a total of 40 patients.

- **Data Analysis**

The statistical analysis includes a descriptive study of the series of absolute and relative frequencies for categorical variables, and the estimation of median and interquartile mean and standard deviations for the quantitative variables.

The main objective

In order to answer the study hypothesis, a bivariate descriptive analysis will look for a significant difference between the AVH+ and AVH- groups. Continuous variables compared using the Student test (or the non-parametric Wilcoxon test if the variables do not follow a normal distribution) concern the emotional markers "DES IV" and "BAVQ-R". Categorical variables compared using the chi-square test (or the non-parametric two-tailed Fisher exact test if the variables do not follow a normal distribution) concern the social cognition markers NEPSY II "Theory of Mind" and "Emotion Recognition ". A Cramer's V test in addition to the chi-square test will be carried out in order to measure the intensity of the relationship of nominal variables between two groups. Since there are two primary outcomes, correcting the alpha risk by the Bonferroni method is necessary, with an adjusted alpha of 2.5% for each marker to control the overall familywise error rate.

Exploratory analyses

1) A new statistical analysis will be carried out at two years to compare social cognition markers and emotional markers between "AVH+" and "AVH-" groups.

2) The correlation between the "AVH +" and "AVH -" groups for social cognition (NEPSY II) and emotional markers (DES IV and BAVQ-R) in non-psychotic children and adolescents will be evaluated using correlation analyses. Pearson's correlation method was used to measure the association between two continuous

variables in a small population sample. For the correlation of categorical variables, the nullity test of a correlation coefficient will be used (or the Spearman method in the case where the variables do not follow a normal distribution). Correlations between social cognition and emotional markers and the persistence of AVH in non-psychotic children and adolescents at two years will be reassessed.

3) The variables of the groups with or without persistence of AVH at two years will be compared and correlated to evaluate the evolution of the initial diagnosis of PTSD and the development of a psychotic disorder.

The R statistical software was used in this study (R Core Team 2020).

- **Data availability**

Study data are collected on a secure computerized database accessible by the study investigator. No datasets were generated or analyzed during the current study. All relevant data from this study will be made available upon study completion.

- **Status of the study**

The inclusion of participants in the study began on February 8, 2020. The number of inclusions necessary was reached on February 8, 2023. The participants in the study are being reassessed. The end of participation in the study for the last participants included will be on February 8, 2025.

Ethics and dissemination

Informed Consent and Institutional Review Boards

The study is based on the principles of Good Clinical Practice (GCP), according to the Declaration of Helsinki. Patients and both their parents or legal representative receive oral and written explanations of the study including its potential risks, their right to withdraw consent at any time and the details of data protection and confidentiality; sufficient time to ask and answer questions is guaranteed. A signed consent form is obtained. The patient's information and a copy of the signed consent form are handed to the patient.

The protocol of the physalis study is ancillary to the protocol "Child and adolescent psychiatry and multidisciplinary research (public health, psychodynamics, neurosciences and human and social sciences) with children exposed to the Nice attack of 14 July 2016 (Program 14-7)". Program 14-7 has the reference number 17-HPNCL-03 and was approved by the Ethics Committee (CE) "Nord-Ouest III" (France) on July 13, 2017 and the National Agency for the Safety of Medicines and Health Products and registered with the National Medicines Safety Agency (ANSM) and all procedures will comply with ethical guidelines international ethics for clinical studies involving human beings. The study protocol has been registered on Clinical Trials.gov (Identifier:NCT03356028).

The drafting of the physalis study protocol began in 2018. As the protocol targets patients with PTSD, we moved closer to ongoing studies implicating patients in the attacks of July 14, 2016. An amendment was requested to include the physalis study as an ancillary to program 14-7 and approved by the Ethics Committee (CE) "Nord-Ouest III" (France) on July 27, 2019. In order to facilitate patient inclusion, we have opened the inclusion criteria patients with PTSD to any type of trauma. A new request for amendment was made and approved by the Ethics Committee (EC) "Nord-Ouest III" (France) on February 8, 2020.

Confidentiality

All documents and information are treated with strict confidentiality. The information collected in the study, especially the information related to the patient's identity, is confidential and protected by law. The data collected at each study site is declared to the "Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés" (CNIL) stored and analyzed in anonymized form, and kept for a period of 15 years in a lockable cabinet and a password-protected computer. The collected data will be only accessible to the principal investigator and study staff.

Dissemination

After study completion, the results of the primary and secondary analyses will be published in international peer-reviewed journals. If shown to provide valid and reliable information in addition to traditional measures, findings would be presented in international symposiums to consider ways to develop new research protocols on AVH in non-psychotic children.

5. Discussion

Clinical implications

In the pediatric population, previous studies have described the characteristics of the hallucinations (Mackie, Castellanos-Ryan, et Conrod 2011; Yoshizumi et al. 2004), the age of onset (De Loore et al. 2011b; Agna A. Bartels-Velthuis, Jenner, van de Willige, et al. 2010; Agna A. Bartels-Velthuis et al. 2011), the comorbidity (Aug et Ables 1971; Chambers et al. 1982; Simonds 1975; Lukianowicz 1969; S. Murase, Ochiai, et Ohta 2000; Satomi Murase et al. 2002; Mertin et Hartwig 2004) and the evolution (Escher et al. 2004; McGee, Williams, et Poulton 2000; Dhossche et al. 2002; De Loore et al. 2011b) and explored cognitive bias in the evolution of psychosis (Cavelti et al. 2019; Mollon et al. 2018; Cotter et al. 2017; Lee et al. 2015). The literature demonstrates that the persistence of hallucinations promotes the development of psychosis (De Loore et al. 2011b). The link between childhood trauma and clinical high-risk psychosis (Stanton et al. 2020; Loewy et al. 2019) due to cognitive bias (Velikonja et al. 2021; Croft et al. 2021) is also reported.

In line with the literature, we hypothesized connections between PTSD and AVH through sensory, emotional and cognitive biases (Langlois 2020b). In this study, we assume the existence of a continuum from PTSD to psychotic disorder due to impaired perception like AVH. These biases could promote the persistence of AVH and favor the evolution to psychotic disorders.

Cognitive and behavioral models of the etiology and maintenance of hallucinations take into account the symptoms of PTSD. They suggest that post-traumatic intrusions play an essential role in the development of hallucinations (Peach et al. 2019). In PTSD, hypervigilance excites the sensory arousal involved in flashbacks (A Hardy et al. 2021). Cognitive biases of causal attribution lead to a misinterpretation of these post-traumatic intrusions and favor the development of hallucinations (Kersten et Yuille 2003). Conversely, hallucinations are poorly contextualized sensory information that inadvertently recalls the trauma (Chris R. Brewin et al. 2010). The model acts as a retroactive loop which fixes the symptomatology and maintains the psychic suffering. Hallucinations cause the subject to relive the negative emotions experienced during the trauma: in our previous study, the emotional

marker associated with the persistence of AVH was negative emotions such as sadness, fear, anger and hostility (L.-E. Dumas et al. 2021).

Delusional thinking arises from searching for an explanation for these intrusions, which is influenced by underlying traumatic beliefs about self and others, as well as negative emotions. Social cognition mediates the attribution of sensory intrusions and trauma-related beliefs that the self is vulnerable and others are hostile producing delusions (particularly paranoia) and maintaining hallucinations (Peach et al. 2019).

All of these previous works retrospectively studied PTSD in psychotic symptoms (Croft et al. 2021). The originality of our protocol is to explore the potential progression to psychosis from PTSD by cognitive biases. We suggest that the disturbance of sensory cognition in PTSD (post-traumatic intrusion), could be a traumatic “dys-sensory perception”. This “dys-sensory perception” would be the starting point that cascades negative emotions and reinforces the bias of social cognition in beliefs related to trauma. Understanding the interplay between trauma-related psychological mechanisms and psychotic symptoms may improve the effectiveness of interventions for post-traumatic stress reactions in psychosis (A Hardy et al. 2021).

Limitations

The principal limitation of our protocol is the small sample size of the study population recruited over a relatively long period, i.e. two years. The small population sample of the study is due to feasibility. The presence of auditory verbal hallucinations (AVH) in children and adolescents with post-traumatic stress disorder (PTSD) is a rarer symptomatology and more challenging to objectify in clinical interviews compared to the adult population. Previous studies have shown that only 1 to 30% of parents would be informed about hallucinations of their children (Chambers et al. 1982) and only a minority of psychiatrists are aware of these symptoms (Chambers et al. 1982; Furer et al. 1957; Schreier 1999). Despite our child and adolescent psychiatry department being a reference center for psychotrauma, the number of patients exhibiting this clinical profile remains limited. The Pearson correlation method to measure the association between two variables was chosen rather than a multiple regression method given the number of subjects was too low compared to the number of variables of the study. The choice of this method for a small sample size remains a limitation in the analysis of the results. The question used at patient inclusion to determine their assignment to the “AVH+” or “AVH-” group was not a standardized tool and could introduce a classification bias. The only evaluator of the study deliberately and consistently posed this question to all participants included in the study to ensure the reproducibility of the test. Despite these limitations, the originality of this topic and the clear clinical interest could highlight the importance of confirming these results in a more extensive study.

Acknowledgments: The authors would like to acknowledge the contributors of the study and Foundation Lenal, Pediatric Hospitals of Nice CHU-Lenal.

Author Contributions:

- Conceptualisation: Louise-Emilie Dumas, Florence Askenazy
- Investigation : Louise-Emilie Dumas
- Methodology: Louise-Emilie Dumas
- Software: Louise-Emilie Dumas
- Supervision: Florence Askenazy, Arnaud Fernandez
- Writing – original draft: Louise-Emilie Dumas

- Writing – review & editing: Florence Askenazy, Arnaud Fernandez, Philippe Auby

Fundings: The authors received no specific funding for this work.

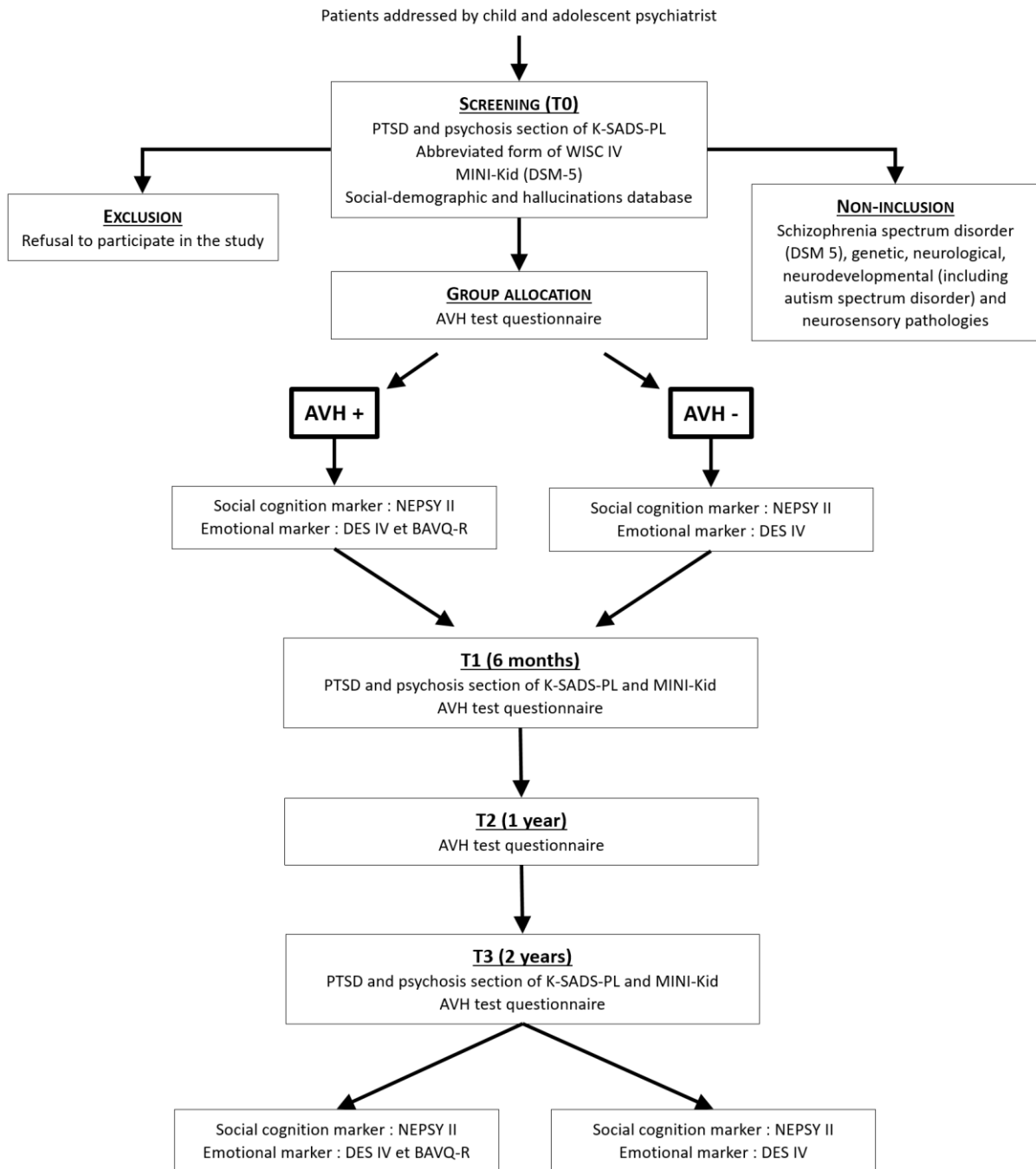
Competing interest: The authors have declared that no competing interests exist.

6. Tables and figures

Figure 1: SPIRIT Schedule of enrolment, interventions and assessments

TIMEPOINT	STUDY PERIOD					
	Enrolment	Allocation	Post-allocation		Close-out	
	T0	T0	T0	T1	T2	T3
ENROLMENT						
Eligibility screen PTSD and psychosis section of K-SADS-PL	X			X		X
Abbreviation form of WISC IV	X					
Informed consent	X					
Allocation AVH test questionnaire		X		X	X	X
INTERVENTIONS						
Interview patients and parents			X	X		X
Phone call					X	
ASSESSMENTS						
Baseline variable: Social-demographic and hallucinations database			X			
Outcome variables : NEPSY II DES IV BAVQ-R			X			X
Other data variable: MINI-Kid			X	X		X

Figure 2: Flow chart



B. Case report publié dans la revue *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* (juillet 2021)

Clinique des hallucinations acoustico-verbales chez les enfants et les adolescents dans les suites d'un trouble de stress post-traumatique : illustration en cas cliniques

L. Blanc^{a,*}, F. Askenazy^{a,b}, L.E. Dumas^{a,b}

- a. Service universitaire de psychiatrie de l'enfance et de l'adolescence (SUPEA), hôpitaux Pédiatriques de Nice, CHU Lenval (HPNCL), 06000 Nice, France
- b. CoBTeK laboratory, université Cote d'Azur, 06100 Nice, France

1. Résumé

L'hallucination acoustico-verbale (HAV) présente un taux de prévalence de 12 % chez les enfants et les adolescents. Elle est considérée comme un phénomène développemental transitoire et bénin. Sa persistance à l'adolescence peut être associée à des diagnostics psychiatriques plus sévères. Le trouble de stress post traumatique (TSPT) est défini par des souvenirs traumatiques intrusifs répétitifs associés à des symptômes de reviviscences sensorielles (flashbacks). Bien que l'hallucination ne soit pas décrite comme un symptôme du TSPT, la littérature rapporte un risque de développer des HAV plus important chez les personnes présentant un TSPT. La clinique des hallucinations associées à un TSPT est un sujet d'étude. Nous proposons d'étudier les mécanismes en jeu dans le développement et l'évolution des HAV dans le cadre d'un TSPT en population pédiatrique. Quatre cas cliniques sont présentés afin d'illustrer ce sujet à partir d'enfants et d'adolescents présentant un diagnostic de TSPT (DSM 5) associé à des HAV sans trouble du spectre de la schizophrénie (DSM 5) associé. Les HAV présentées par nos patients peuvent être associées à des reviviscences traumatiques mais aussi à d'autres types d'hallucinations plus élaborées. Elles représentent plusieurs voix malveillantes au contenu négatif. Des liens thématiques et émotionnels peuvent être établis entre ces hallucinations et les traumatismes en question. Ils permettraient de comprendre l'hallucination comme une « ré-expérience » indirecte du traumatisme. Nous proposons un modèle de continuum de symptômes entre la reviviscence sensorielle et l'hallucination dont le risque futur est la constitution progressive vers un trouble psychotique. Le repérage de l'hallucination dans la population pédiatrique est un enjeu majeur pour le clinicien. L'hallucination est une expérience considérée à tort comme appartenant au trouble du spectre de la schizophrénie et ne suffit pas à retenir ce diagnostic.

2. Introduction

Les expériences hallucinatoires, une fois toute étiologie organique éliminée, sont retrouvées dans plusieurs diagnostics psychiatriques. Chez l'enfant et l'adolescent, les diagnostics psychiatriques les plus fréquents associés aux hallucinations regroupent le trouble de stress post traumatique (TSPT),

l'épisode dépressif caractérisé, le trouble de personnalité état limite, le trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité voire la schizophrénie précoce (Medjkane et al. 2020). Les hallucinations chez l'enfant et l'adolescent sont à différencier des processus maturatifs bénins tels que les compagnons imaginaires, relativement fréquents chez les enfants d'âge scolaire. D'un point de vue clinique, ils diffèrent de l'expérience hallucinatoire en ceci que l'enfant peut le faire apparaître et disparaître à sa guise dans un contexte de jeu et qu'ils ne génèrent aucune angoisse. D'autres causes développementales comme les parasomnies hypnagogique ou hypnopompiques sont également retrouvées. Il existe des étiologies organiques aux hallucinations comme des troubles métaboliques, des infections sévères ou encore certains troubles neurologiques (R Jardri et al. 2013). La prévalence des hallucinations est décrite dans une méta-analyse récente (K. Majjer et al. 2017) qui révèle un taux moyen chez l'enfant et l'adolescent autour de 12,7 % et 12,4 %. Dans environ 50 à 95 % des cas, les hallucinations cessent après quelques semaines ou mois (Rubio et al. 2012a). Dans la majorité des cas, elles adviennent dans un contexte anxieux et sont rapidement résolutive sans nécessité de prescription de psychotrope (Florence Askenazy et al. 2007). Du fait de leur caractère fréquent et transitoire et en l'absence de conséquences fonctionnelles pathologiques, il s'agit de considérer ces expériences auprès de l'enfant sans banaliser ni déterminer un trouble psychotique dans l'immédiat (Renaud Jardri et al. 2014). Lorsque les hallucinations surviennent ou persistent chez l'adolescent, elles peuvent être associées à des diagnostics plus sévères et multimorbides. Le risque spécifique de développer un trouble psychotique reste présent avec un risque estimé 5 à 6 fois plus élevé lorsque les hallucinations persistent à l'adolescence (Poulton R et al. 2000b). Leur repérage précoce est donc un enjeu majeur pour le clinicien. Le diagnostic de TSPT peut être posé un mois après l'exposition à un ou des événements traumatiques. Il comporte : les symptômes d'intrusion (souvenirs répétitifs), les conduites d'évitement des stimuli associés au traumatisme, l'altération cognitive et de l'humeur et l'hyperactivité (American Psychiatric Association 2013a). Les phénomènes d'intrusion comme des souvenirs répétitifs et des réactions dissociatives lors de flashbacks sont des symptômes caractéristiques du TSPT. Il existe des reviviscences sensorielles auditives et visuelles lors de flashbacks. Bien que l'hallucination ne soit pas définie comme un symptôme du TSPT, la littérature est riche en lien entre ces deux entités. Le risque de développer des hallucinations acoustico-verbales (HAV) est plus important chez les personnes présentant un TSPT de type 1 – survivants de guerre et vétérans (Crompton, Lahav, et Solomon 2017; Chris R. Brewin et Patel 2010) – ou de type 2 - traumatismes infantiles de type violences physiques ou sexuelles (Gamache Martin, Van Ryzin, et Dishion 2016; K. Daalman et al. 2012). Les traumatismes de type 1 font référence à des événements traumatiques uniques, soudains et inattendus qui présentent un commencement net et une fin précise. Les traumatismes de type 2 représentent des événements prévisibles et répétés. La littérature révèle que des HAV peuvent être associées à un TSPT et se développent à la suite de celui-ci (Crompton, Lahav, et Solomon 2017; K. Daalman et al. 2012). La clinique des HAV associées à un TSPT est un sujet d'étude. Nous proposons d'étudier les mécanismes en jeu dans le développement et l'évolution des HAV dans le cadre d'un TSPT en population pédiatrique. Nous illustrerons cette clinique de l'hallucination à l'aide de quatre cas cliniques d'enfants et d'adolescents ayant développé des HAV associées à un TSPT proposons de décrire la nature des hallucinations présentées et de mettre en lien les mécanismes psychopathologiques des hallucinations liées au traumatisme. Les vignettes cliniques illustrent des patients inclus dans l'étude L'Enfant Physalis, investiguée par l'équipe du service universitaire de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent des hôpitaux pédiatriques de Nice CHU-Lenval (L.-E. Dumas et al. 2021). L'Enfant Physalis est une recherche interventionnelle et longitudinale sur 2 ans évaluant les marqueurs de cognition sociale et émotionnels chez des sujets de 8 à 16 ans présentant des HAV et un diagnostic que TSPT. Les évaluations réalisées lors de cette étude sont : K-SADS-PL (DSM 5) (Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School- Age Children-Present and

Lifetime) section psychose et section TSPT à T0 (entretien initial) et T1 (entretien à 6 mois) ; MINI-Kid (DSM 5) (Mini International Neuropsychiatric Interview) pour l'évaluation des autres diagnostics comorbides éventuels à T0 et T1 ; BAVQ-R (Belief About Voices Questionnaire Revised) à T0 permettant d'explorer la signification donnée aux HAV par les patients. L'originalité de ce travail est de décrire la clinique éclairée par les résultats aux échelles psychométriques dimensionnelles et catégorielles. Les prénoms ont été modifiés afin de conserver l'anonymat des patients. Une autorisation de publication a été signée par les parents ainsi que les enfants lors de leur inclusion dans l'étude L'Enfant Physalis.

3. Cas clinique

- **Cas clinique 1 : Saïd**

Saïd est un adolescent de 14 ans que nous recevons au centre médicopsychologique (CMP) à la demande de sa mère pour une tristesse et un repli social dans les suites d'un harcèlement au collège évoluant depuis ses 11 ans.

Biographie et histoire de la maladie

Issu d'une famille immigrée de Tunisie, Saïd est né et a grandi en Italie avec ses parents. Il est l'aîné d'une fratrie de cinq frères et sœurs au sein d'une famille nucléaire. On ne note pas d'évènements particuliers dans son développement ni d'antécédents hormis un surpoids apparu à l'âge de 11 ans. Il présente un niveau scolaire attendu pour son âge. La famille déménage à plusieurs reprises et il débute son entrée au collège alors qu'il maîtrise peu le français. Rapidement stigmatisé par ses pairs, il est victime de harcèlement scolaire. Des collégiens l'insultent au sujet de son physique : « Gros porc », « Gros ballon », « Sale italien mangeur de spaghettis ». Il est par la suite victime d'agression physique par ces mêmes collégiens dans les toilettes du collège pendant deux ans. En pleine puberté, Saïd prend rapidement du poids et s'isole progressivement de ses pairs. Quelque temps après sa mère accouche de son dernier enfant prématuré nécessitant une prise en charge en réanimation néonatale. C'est dans ce contexte de multiplication des évènements de vie soudain que nous rencontrons Saïd au CMP de secteur.

Cliniquement

Dès le début du harcèlement scolaire en 6e, Saïd et sa mère rapportent une rupture avec l'état antérieur en faveur d'un épisode dépressif caractérisé : perte de l'élan vital, une grande douleur morale, une hyperphagie, des plaintes somatiques fréquentes (céphalées quotidiennes et maux de ventre). Des symptômes liés au TSPT tels que des conduites d'évitement apparaissent (il change de chemin pour se rendre au collège ou reste en classe lors des récréations). Des reviviscences sensorielles sont décrites : Saïd entend la voix de ses camarades l'appelant juste avant d'arriver au collège. Des cauchemars et pensées envahissantes des actes de harcèlement sont également présents. Saïd s'isole progressivement de ses pairs et présente des conduites d'anxiété de séparation envers sa mère. C'est en classe de 5e qu'il présente des hallucinations de type acoustico-verbales progressivement envahissantes. Elles sont caractérisées par plusieurs voix d'hommes malveillantes qui lui demandent de se faire du mal « Prends des médicaments », « Vas te noyer » ou encore l'insultent. Elles apparaissent lorsqu'il est seul, généralement sur le chemin du collège. Saïd se montre dans l'incapacité de prendre le contrôle de ces voix et de les interrompre. Elles sont de plus en plus envahissantes et engendrent une anxiété importante. Des idées suicidaires apparaissent concomitantes à ces HAV qui

sont tout de suite bien critiquées par Saïd. Il se livre facilement à ses parents et ne passe pas à l'acte. Lors de la première consultation, Saïd a 14 ans et est scolarisé en 3e. Il présente une tristesse de l'humeur et semble ralenti sur le plan psychomoteur. Des symptômes de TSPT persistent comme des souvenirs traumatiques récurrents, des conduites d'évitement ainsi qu'une hypervigilance. Les voix malveillantes ont régressé en intensité. Cependant il lui arrive d'entendre des voix appelant son nom lorsqu'il se trouve seul et explique se retourner à chaque fois que ce phénomène se produise afin de vérifier la présence d'agresseur potentiel. Il ne fait plus d'activité extra-scolaires en lien avec une anxiété de séparation envers sa mère. Nous retenons à la MINI-Kid les diagnostics de TSPT, de trouble dépressif et de trouble anxieux généralisé.

Évolution clinique à T1

Un an plus tard, Saïd fait sa rentrée en seconde. Il n'est plus victime de harcèlement mais évoque toujours des difficultés à faire confiance à ses pairs et ne les côtoie qu'au sein du lycée. Le décès de sa grand-mère a été un événement traumatisant de la rentrée, Saïd n'a pas pu lui rendre visite à l'hôpital en raison de la situation sanitaire liée à la COVID 19. Il décrit une nouvelle apparition des HAV le lendemain du décès, au contenu toujours malveillant « Tu n'as aucun sentiment pour ta grand-mère », « Tu es mauvais car tu ne vas pas la voir ». Elles ont totalement régressé en deux jours. La réactivation des HAV à la suite d'un nouvel événement traumatique est franche. Les diagnostics de trouble dépressif et de trouble anxieux généralisé persistent à la Mini-Kid.

- **Cas clinique 2 : Clémence**

Clémence est une jeune fille de 11 ans amenée par sa mère au CMP de secteur sur les recommandations de sa maîtresse pour une tristesse et un repli par rapport à ses camarades depuis quelques semaines. Clémence dit également « entendre des voix » depuis peu.

Biographie et histoire de la maladie

Clémence vit avec sa mère et sa sœur aînée de 18 ans qui présente un trouble du comportement alimentaire non pris en charge. Son père a quitté le domicile un an auparavant afin de travailler au Maroc. Elle ne présente aucun antécédent particulier, son développement est normal. C'est une jeune fille bonne élève depuis le début de la scolarité, elle pratique de la musique et se montre assidue au conservatoire. Elle ne présente pas de difficultés dans les relations sociales et cultive des relations amicales. Depuis la rentrée en CM1, la maîtresse remarque que Clémence s'isole par moment dans la cour de récréation. Elle explique à la maîtresse entendre des voix qui l'angoissent fortement. Elle n'en a pas parlé initialement à sa mère de peur de l'inquiéter.

Cliniquement

Lorsque nous rencontrons Clémence pour la première fois accompagnée de sa mère, elle semble anxieuse et dans l'attente de la consultation. La mère de Clémence semble dépassée par les phénomènes hallucinatoires qu'elle lui rapporte. Depuis la rentrée scolaire, Clémence présente plusieurs HAV principalement masculines au contenu négatif et bien différentes de sa pensée. Elles discutent entre elles et peuvent s'adresser directement à Clémence afin de la dévaloriser : « Tu es mauvaise », « Personne ne t'aime », « Tues nulle » ou encore « Tu vas rater ton contrôle de maths ». Elle les entend seule ou occupée comme en classe – ce qui la déconcentre – et n'en a pas le contrôle. Il n'y a pas de facteur déclencheur spécifique identifié. Ces HAV présentent un retentissement émotionnel anxieux important. Elle dit ressentir principalement de la honte et de la peur à leur écoute.

Elle précise « C'est comme si elles me pénétraient ». Elle différencie bien ces HAV d'apparition récente d'un ami imaginaire ancien : « Ce n'est pas comme la petite voix du petit bonhomme que j'ai toujours eue » qui ne génère pas d'angoisse et dont Clémence gardait le contrôle. Par ailleurs, son contact est avenant et elle ne présente pas de bizarreries tant dans le discours que dans son comportement. On ne note pas de baisse de l'humeur ni d'idées suicidaires. Les HAV restent critiquées. C'est à la deuxième consultation que la mère nous évoque un événement passé l'été précédent. Alors que Clémence est en vacances chez ses grands-parents maternels, elle révèle à sa mère que le voisin, invité chez les grands-parents, l'aurait touchée. Cet attouchement ne se serait produit qu'une seule fois. Ces faits semblent rester tabous dans la famille. La mère ne souhaite pas s'attarder sur cet événement. Elle explique qu'il est convenu que ce voisin ne soit plus invité lorsque les petits enfants sont chez les grands-parents. La famille ne souhaite pas engager de poursuites. Les HAV que présentent Clémence apparaissent un mois après cet événement. Des cauchemars sont présents chaque nuit sous forme de reviviscences de cette scène dans le jardin des grands-parents puis plus généralement autour de la mort. Clémence dort depuis peu dans le lit de sa mère et ne parvient plus à passer une nuit seule dans son lit. Elle présente des conduites d'évitement et précise qu'elle ne souhaite pas se rendre à Noël chez ses grands-parents comme il était prévu. La mère décrit un état d'hypervigilance à type de sursauts fréquents depuis peu ce qui nous oriente vers un diagnostic de TSPT. Les diagnostics retenus à la Mini-Kid confirment un TSPT ainsi qu'un trouble anxieux généralisé.

Évolution clinique à T1

Six mois après l'entretien initial, les HAV persistent mais semblent plus « supportables » pour Clémence et prennent une tonalité généralement moins persécutrice. Cependant elles peuvent par moment rabaisser lors des temps scolaires « Tu ne mérites pas tes amis » ou dans le cadre familial « Tu ne mérites pas cette famille » mais Clémence dit s'y « habituer ». En revanche, les symptômes du TSPT ont régressé comme les reviviscences traumatiques et les cauchemars. Clémence dort à nouveau dans son lit. L'événement traumatique, souvent verbalisé par Clémence dans les premiers mois du suivi n'est plus abordé. Clémence est retournée chez ses grands-parents à deux reprises sans difficultés rapportées. Le seul diagnostic retenu à la Mini-kid est un trouble anxieux généralisé.

- **Cas clinique 3 : Justine**

À l'âge de 12 ans, Justine est présente sur la Promenade des Anglais lors de l'attentat du 14 juillet 2016 à Nice. Elle bénéficie de soins pédopsychiatriques spécialisés ambulatoires dans ce contexte.

Biographie et histoire de la maladie

Justine est une adolescente de 14 ans qui grandit au sein d'une famille nucléaire avec ses deux frères cadets. Elle ne présente pas d'antécédents notables dans l'enfance et son développement est normal. À l'âge de 12 ans, Justine est présente sur la Promenade des Anglais lors des attentats du 14 juillet 2016. La famille n'a pas vu le véhicule mais est prise dans un mouvement de foule et se réfugie dans le hall d'un immeuble avant de regagner leur appartement. Ils découvrent ensuite par les informations les faits qui se sont déroulés. Devant des conduites d'évitement de la promenade des Anglais et des reviviscences traumatiques importantes par la famille, ils déménagent rapidement après l'attentat. Deux mois plus tard, l'entrée en 6^{ème} se révèle difficile pour Justine qui présente des difficultés à être en contact avec la foule notamment lors des temps de récréation. Elle développe des reviviscences sensorielles de l'événement traumatique : lorsqu'elle est dans la cour de son collège ou dans des lieux publics au contact d'une foule, il lui arrive d'entendre la voix de sa mère crier son prénom. Ces

phénomènes provoquent un sentiment de surprise associé à une attaque de panique. Elle explique qu'ils lui remémorent la scène traumatisante vécue sur la Promenade des Anglais. Il lui arrive également d'entendre des voix de femmes appeler son nom par moment lorsqu'elle est seule. Des symptômes associés d'anxiété, d'évitement de la Promenade et des troubles du sommeil avec cauchemars l'amènent à consulter au centre d'évaluation pédiatrique du psycho traumatisme afin de débiter une prise en charge pluridisciplinaire.

Cliniquement

Nous rencontrons Justine avec sa mère dans le cadre de son suivi trois ans après l'attentat. Des symptômes de TSPT persistent comme une hypervigilance. Les reviviscences traumatiques déclenchées par la foule caractérisées l'appel de son nom ont régressé et les cauchemars sont moins fréquents. Des symptômes d'évitement de la Promenade persistent, il lui est impossible de se rendre sur le lieu. Elle présente des symptômes dépressifs comme une tristesse de l'humeur et une irritabilité, associés à une anxiété. Elle ne présente pas d'idées suicidaires. Justine évoque en consultation certaines « voix » : celles de deux femmes familières. Elles surgissent lorsqu'elle est seule et souvent fatiguée, sans qu'elle s'y attende et s'adressent à elle par son prénom. Elles peuvent commenter ses gestes et actes, mais aussi l'aider dans la prise de décision. Par moment, la réalisation des devoirs se révèle difficile par l'intrusion de ces voix ce qui entraîne des crises de colère de la part de la jeune fille. Justine reste mitigée sur la bienveillance de ces voix, elle tente de les interrompre à maintes reprises mais sans succès et n'en a pas le contrôle. Elles sont critiquées par la jeune fille. Son discours reste par ailleurs bien organisé et elle ne présente pas de bizarreries. Les relations avec ses pairs restent préservées. Les diagnostics retenus à la Mini-Kid sont un TSPT, un trouble panique, un trouble dépressif, et une anxiété sociale.

Évolution clinique à T1

Six mois après l'entretien initial, les HAV ont totalement régressé. Des symptômes du TSPT persistent notamment l'hypervigilance. Justine se décrit comme une adolescente plus épanouie et s'engage volontiers dans des activités extra-scolaires auxquelles ils lui étaient difficiles de participer quelques mois plus tôt. Une reprise de l'élan vital est constatée. Elle explique rêver encore de la Promenade mais cette fois-ci il n'y a plus d'attentat : « C'est une fin heureuse ». Un an plus tard les HAV ne sont toujours pas réapparues. Il existe uniquement un trouble anxieux généralisé retenu à la Mini-Kid.

- **Cas clinique 4 : Sophia**

Sophia est une jeune fille de 9 ans que nous rencontrons en pédiatrie, hospitalisée suite à des propos suicidaires et morbides.

Biographie et histoire de la maladie

Sophia est enfant unique, vit avec sa mère dans des conditions précaires et ne connaît pas son père. Des événements traumatiques sont présents dès la période périnatale. Sa mère est victime de violences physiques par le père de Sophia lors de la grossesse à plusieurs reprises. Elle est victime de viol par celui-ci lors du sixième mois de grossesse. On note dans les antécédents de Sophia un retard de langage initial qui est rapidement rattrapé lors de sa scolarité en maternelle, témoin d'un probable niveau de carence initial. Des céphalées depuis la petite enfance sont également décrites. Depuis son entrée en CP, Sophia est régulièrement victime de harcèlement scolaire par ses pairs notamment par des insultes. De ce fait, elle est souvent isolée par rapport à ses camarades de classe, mais présente

toujours de bons résultats scolaires et se situe dans les premiers de sa classe. Durant l'année de CM2 alors qu'elle est dans un supermarché avec sa mère, celle-ci se fait agresser physiquement par un inconnu et se fait voler son sac à main. Un premier suivi pédopsychiatrique est initié dans les suites de cette agression dont Sophia a été témoin. Devant l'état clinique jugé stable de cet enfant sans signe de TSPT, le suivi est rapidement arrêté. Quelques mois plus tard, à la suite du décès de ses phasmes, animaux-insectes de compagnie de Sophia, l'état psychique de la jeune patiente s'aggrave. Elle est la plupart du temps irritable, conteste et s'oppose facilement à l'autorité de sa mère et s'inscrit dans un trouble oppositionnel avec provocation. Lors de crises de colère quotidiennes, elle verbalise des propos suicidaires. Elle a déjà menacé de se couper la gorge en pointant un couteau de cuisine devant sa mère. Se retrouvant en difficulté face au comportement et aux propos inquiétants de Sophia, sa mère l'amène aux urgences de l'hôpital pédiatrique.

Cliniquement

Nous rencontrons Sophia dans le service de pédiatrie. Elle évoque en entretien la mort de ses phasmes, événement qui l'affecte fortement. Son discours est empreint de thématique morbide centré sur la mort d'animaux qu'elle a connus dans le passé. Nous la questionnons sur les propos suicidaires tenus ces derniers jours. Elle explique penser au suicide depuis le décès de ses phasmes et se questionne désormais quant à sa propre mort. Elle rapporte spontanément entendre régulièrement des voix d'hommes et de femmes discutant entre elles, voix qu'elle décrit comme bien différentes de sa pensée. Ces HAV sont apparues la première fois lors de l'année du CP suite au harcèlement scolaire, puis disparaissent et réapparaissent régulièrement au cours de ces dernières années, sans qu'elle en prenne le contrôle. Il n'y a pas de facteur déclencheur spécifiquement identifié mais les HAV semblent se déclencher dans des contextes anxieux ou bien de harcèlement. Depuis la mort des phasmes, ces voix sont plus intenses. Elles lui donnent des ordres et parlent souvent entre elles « C'est comme si elles voulaient diriger ma vie, elles me donnent des ordres et parfois des conseils ». C'est d'ailleurs ces voix qui poussent Sophia à exprimer ses propos suicidaires. Elle les associe à des émotions comme la peur et la tristesse. Les HAV ne sont critiquées que partiellement. Quelques jours après son hospitalisation, Sophia ne présente plus d'idées suicidaires. Elle aborde d'elle-même des événements traumatiques comme les années de harcèlement scolaire. Elle évoque principalement la mort de ses phasmes comme événement traumatique majeur. C'est dans un second temps qu'elle aborde l'agression de sa mère quelques mois auparavant, traumatisme qui semble s'être réactivé par la perte de ses insectes. Les symptômes de souvenirs récurrents du décès des phasmes et de l'agression de la mère sont présents, ainsi qu'une hypervigilance et troubles du sommeil de type cauchemars chaque nuit. Devant ces différents éléments cliniques, Sophia est orientée par la suite vers une prise en charge en CMP de secteur. Les diagnostics retenus à la Mini-Kid sont un TSPT, un trouble dépressif, un trouble anxieux généralisé ainsi qu'une anxiété sociale. Sophia est rapidement perdue de vue tant dans l'étude que dans les soins.

4. Analyse des cas clinique

Les résultats aux échelles diagnostiques à l'entretien initial puis à 6 mois sont résumés dans le Tableau 1. La clinique des HAV et leur évolution sont résumés dans le Tableau 2. Ils permettent de mettre en évidence des points communs entre les cas cliniques. Nous observons que le TSPT initial, qu'il soit de type 1 ou 2, est souvent associé à d'autres diagnostics comorbides comme la dépression et l'anxiété retenus à la MINI-Kid. Le TSPT n'est plus diagnostiqué à 6 mois mais certains symptômes persistent

notamment l'hypervigilance commun pour tous. Les autres diagnostics comorbides semblent s'installer comme le trouble anxieux généralisé qui se retrouve commun à tous les cas cliniques. Aucun trouble du spectre de la schizophrénie n'est diagnostiqué malgré la présence d'HAV. Des phénomènes de reviviscences sensoriels sont présents chez Justine qui entend son nom au contact d'une foule, ce qui lui rappelle le traumatisme des attentats ou encore lorsque Saïd se remémore le chemin de son ancien collège et craint d'être à nouveau harcelé. Ils se déclenchent lorsqu'une situation rappelle les violences ou fait craindre qu'elles se reproduisent. Des HAV sont également décrites. Dans l'ensemble des cas, elles se développent quelques semaines ou mois après le traumatisme ou sont réactivées par de nouveaux traumatismes (décès de la grand-mère pour Saïd et des phasmes pour Sophia). Concernant la description des HAV, nous pouvons en identifier deux types. Saïd et Justine présentent des hallucinations auditives évocatrices de trauma sur le plan « sensoriel » notamment lorsqu'ils entendent l'appel de leur nom. Plus que des phénomènes de reviviscences décrits précédemment, celles-ci adviennent par la suite en dehors de tout stimuli rappelant le traumatisme. Un deuxième type d'hallucinations est présents chez tous les cas et sont évocatrices du traumatisme sur le plan « thématique ». Elles sont plus élaborées que les précédentes. À partir de l'expérience traumatique, les hallucinations s'installent et se composent de plusieurs voix au contenu négatif, elles sont souvent malveillantes et peuvent commenter les actes et pensées des sujets. Elles sont toutes décrites comme omnipotentes à la BAVQ-R ce qui témoigne de leur puissance et de leur envahissement sur le psychisme de l'enfant ou de l'adolescent qui tentent souvent de leur résister (résistance émotionnelle et comportementale à la BAVQ-R). Elles sont décrites comme bien différentes de la pensée sans automatisme mental ce qui les définirait comme des expériences psychosensorielles. Enfin, la tonalité affective des HAV est généralement syntone à l'humeur (objectivée par la MINI-Kid) mais pas pour tous les cas. Clémence ne présente pas de trouble dépressif et pourtant le contenu des HAV est négatif. La composante anxieuse semble également être un facteur important dans la tonalité affective des HAV. Enfin, aucun autre type d'hallucination (visuelle, sensorielle...) n'a été identifié parmi nos cas cliniques. Nous proposons l'hypothèse que les deux formes d'hallucinations présentées font référence au traumatisme. Certaines sont évocatrices de traumatisme sur le plan « sensoriel » en ce sens qu'elles ressemblent aux reviviscences traumatiques initiales mais se déclenchent en dehors d'un stimulus rappelant le traumatisme (ce qui les différencie d'une reviviscence). D'autres plus élaborées semblent faire référence au traumatisme sur le plan de la thématique.

5. Discussion

Comprendre l'HAV comme une « ré-expérience » indirecte du traumatisme.

Lorsque nous étudions le contenu de ces hallucinations, des liens thématiques avec le traumatisme peuvent être établis par le clinicien. Saïd perçoit des voix d'hommes lui demandant de se faire du mal « Prend tes médicaments », « Va te noyer », ou encore qui l'insultent. Le contenu des HAV semblent faire référence aux menaces des collégiens à son encontre lors de ses années de harcèlement. Les HAV de Clémence « Tu es mauvaise », « Personne ne t'aime », « Tu es nulle » sont d'une thématique de l'ordre de l'humiliation et de la dégradation. Ces commentaires qui l'abaissent de manière récurrente pourraient faire référence au traumatisme de l'attouchement. Chez Sophia, nous retrouvons la thématique de la mort à travers les voix qui « la poussent à penser au suicide », et ce depuis le décès de ses phasmes. Des liens émotionnels sont également perceptibles à travers les hallucinations qui font revivre au sujet les mêmes émotions exprimées lors du traumatisme. Clémence entend des voix d'hommes la rabaisant et présente de la honte ainsi que de la peur à leur écoute, sentiment vécu lors

de l'attouchement dont elle a été victime. Sophia explique ressentir de la peur ainsi que de la tristesse à l'écoute des voix, émotions retrouvées lors de la perte de ses phasmes. Plus généralement, les émotions de peur, tristesse, honte et surprise sont retrouvées à l'écoute de ces hallucinations et sont des émotions générées par le vécu d'un traumatisme. Ces HAV semblent rappeler le traumatisme de manière plus indirecte que les reviviscences traumatiques via des liens thématiques et émotionnels. Steel et al. proposent la compréhension des HAV par des liens thématiques observés cliniquement au niveau de l'expérience émotionnelle et lient ainsi les HAV à un événement traumatisant (Steel 2015). Raune et al. se sont également concentrés sur les associations thématiques et ont mis en évidence une relation spécifique entre les voix persécutrices et les événements traumatiques intrusifs (M. Scott, Rossell, Toh, et al. 2020). Finalement, nous pourrions comprendre ces HAV associée au TSPT comme une « ré-expérience » du traumatisme indirectement par des liens thématiques et émotionnels : si les événements traumatiques font vivre peur, honte, ou culpabilité les HAV vont faire vivre et reproduire ces mêmes sentiments au sujet à travers les commentaires désobligeants des voix au contenu souvent négatif. Comme une forme de « ré-expérience » du traumatisme, elles s'imposent de manière intrusive et répétitive, tels des symptômes reviviscences traumatiques, qui permettent le diagnostic de TSPT. Nous pouvons également discuter la présence de comorbidités anxieuses et dépressives qui pourraient participer à l'expérience hallucinatoire devant la congruence émotionnelle des HAV des patients de l'étude comme décrit dans la littérature (M. Scott, Rossell, Toh, et al. 2020).

La reviviscence sensorielle : prodrome de l'hallucination ?

Le symptôme caractéristique du TSPT est considéré comme un souvenir intrusif de l'évènement traumatisant, c'est-à-dire les flashbacks ou les reviviscences sensorielles. Pourtant, des phénomènes d'HAV évocatrices de trauma sur le plan sensoriel (même contenu que les reviviscences déclenchées en dehors d'un contexte traumatique) et d'HAV évocatrices de trauma sur le plan thématique (plus élaborés que de simples phénomènes d'appel) peuvent également être présents chez les sujets présentant un TSPT. Trop longtemps associés à des troubles psychotiques graves et chroniques comme la schizophrénie, la littérature décrit que les HAV sont présentes dans d'autres pathologies d'origine psychiatrique (Medjkane et al. 2020). On retrouve des hallucinations auditives chez 20 à 40 % des sujets adultes présentant un TSPT (Hamner et al. 1999; Ivezic et al. 2000). Nous proposons un modèle continuum de symptômes entre :

- les reviviscences sensorielles générées par une hypervigilance à un indice traumatique dans un contexte de TSPT ;
- le développement ultérieur d'HAV générées en dehors d'un indice traumatique mais évocatrices de trauma sur le plan sensoriel car proches de l'expérience sensorielle de la reviviscence et ;
- d'HAV plus élaborées constituées autour de la thématique traumatique.

L'enchaînement des symptômes pourrait être favorisé par des traumatismes cumulatifs ou encore des capacités en cognition sociales altérées ce qui rend les patients plus vulnérables à la présence d'HAV (Speranza 2009). Puis la persistance des symptômes dans le temps pourrait favoriser l'évolution vers un trouble du spectre de la schizophrénie comme décrit dans les travaux de littérature (Loewy et al. 2019) (Fig. 1). Bien que les études montrent une prévalence importante de comorbidité traumatique dans le trouble psychotique (60 % chez personnes qualifiées à ultra haut risque de psychose) (Loewy et al. 2019), nous proposons ici une hypothèse issue de données cliniques dont il serait nécessaire de poursuivre l'étude sur une plus large population.

Place du TSPT dans l'HAV : nouvelles perspectives de prise en charge

Supposer que les hallucinations présentées par des enfants et adolescents puissent être en lien avec des traumatismes amène à penser différemment la prise en charge thérapeutique de ces hallucinations. Alors que la prescription d'antipsychotiques tend à augmenter chez les enfants et adolescents et engendrent des effets secondaires non négligeables (Menard et al. 2015), la notion de traumatisme en lien avec l'hallucination ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques. L'eye movement desensitization and reprocessing (EMDR) est une technique en cours face aux hallucinations auditives dans le TSPT (Slotema et al. 2019). L'approche centrée sur la compassion a également montré des résultats intéressants. Elle consiste à développer chez la personne de la compassion pour elle-même en facilitant l'habileté à changer la relation à ses expériences douloureuses et à travailler avec la souffrance. Ce type d'approche pour les hallucinations semble donner des résultats intéressants pour changer le rapport qu'entretient la personne avec ses hallucinations et leur contenu, et diminuer la souffrance qui y est associée (Heriot-Maitland et al. 2019). La prise en charge au CMP de Clémence devant ses HAV envahissantes a permis progressivement une atténuation de celles-ci et une modification du contenu négatif en positif. Fernyhough dit que « Nous souvenons du passé à travers le prisme du présent : ce que nous croyons maintenant, ce que nous voulons maintenant. Les souvenirs peuvent concerner le passé, mais ils sont construits dans le présent pour répondre aux besoins de soi » (Fernyhough 2012). Si les HAV sont construites à partir de souvenirs traumatiques, cela suggère que changer le rapport actuel du sujet avec son traumatisme pourrait modifier les souvenirs qu'il se construit à nouveau et donc modifier la capacité des voix à en découler. Ainsi, modifier la façon dont une personne pense et ressent un événement traumatisant antérieur engendrant des HAV pourraient par exemple modifier le ton affectif des hallucinations et changer le contenu négatif en positif. La prise en charge de ces hallucinations nécessiterait de laisser place à l'importance du récit et à la réappropriation de son histoire singulière afin de remettre du sens sur le traumatisme. Pour exemple, la prise en charge pluridisciplinaire de Justine au centre du psycho traumatisme suite à l'attentat a permis un amendement du TSPT et dans un second temps des HAV ; La « fin heureuse » de l'attentat dans les rêves de Justine participerait au changement de rapport qu'elle entretient avec ce traumatisme vécu.

6. Conclusion

Le repérage chez l'enfant et l'adolescent de l'expérience hallucinatoire est un enjeu clinique majeur pour le clinicien. Souvent difficile à évaluer du fait des difficultés de l'enfant à se livrer, passer à côté pourrait être lourd de conséquences pour le développement psychique du patient. En effet, la persistance des hallucinations à l'adolescence est un risque évolutif vers un trouble du spectre de la schizophrénie (Renaud Jardri et al. 2014; Poulton R et al. 2000b). Notre étude et nos observations cliniques ne donnent à ce jour que quelques indications. Elles proposent cependant la recherche d'un TSPT par le clinicien devant l'apparition d'HAV. Les cas cliniques nous ont permis de mettre en évidence des liens thématiques et émotionnels entre le contenu des hallucinations et les traumatismes vécus, permettant de comprendre l'hallucination comme « ré-expérience » du traumatisme vécu. Ainsi, l'hallucination est une expérience qui ne serait appartenir seulement au trouble du spectre de la schizophrénie car elle ne suffit pas à retenir ce diagnostic. En effet, elles sont décrites dans les travaux cliniques et scientifiques comme des expériences multidimensionnelles et transnosographiques (Shinn et al. 2019).

7. Tableaux et figures

Tableau 1 : Résultats des tests diagnostiques à T0 et T1 (K-SADS-PL et MINI-KID)

	Saïd	Clémence	Justine	Sophia
Évaluations cliniques à T0 (K-SADS + MINI-Kid)	TSPT (type 2) Souvenirs récurrents ; Conduites d'évitement ; Hypervigilance Trouble dépressif TAG	TSPT (type 1) Souvenirs récurrents ; Cauchemars ; Hypervigilance TAG	TSPT (type 1) Souvenirs récurrents ; Conduites d'évitement ; Hypervigilance Trouble dépressif Trouble panique Anxiété sociale	TSPT (type 1 et 2) Souvenirs récurrents ; Cauchemars ; Hypervigilance TAG Trouble dépressif Anxiété sociale
Évaluations cliniques à T1 (K-SADS + MINI-Kid)	Plus de TSPT mais : Conduites d'évitement ; Hypervigilance Trouble dépressif TAG	Plus de TSPT mais Hypervigilance TAG	Plus de TSPT mais : Hypervigilance TAG	Perdue de vue

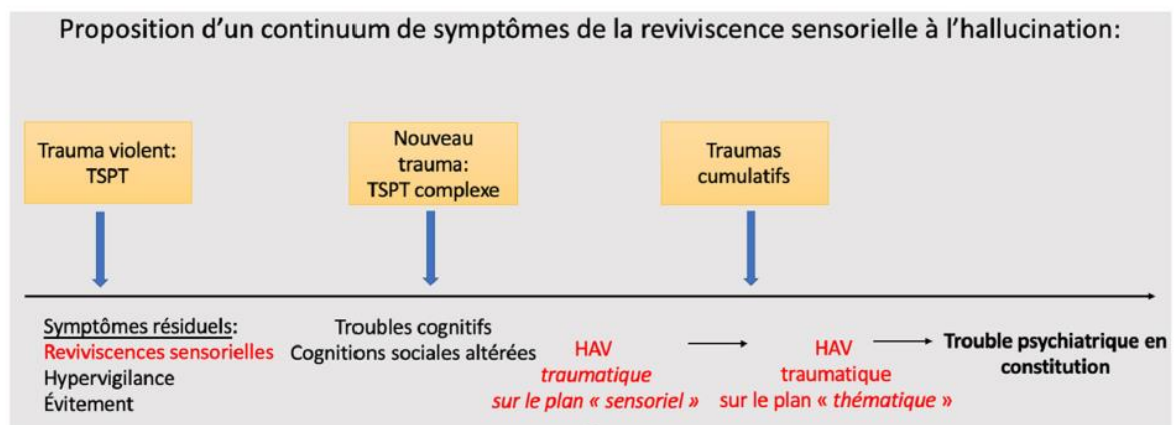
K-SADS-PL : *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children—Present and Lifetime Version* ; MINI-Kid : *Mini International Neuropsychiatric Interview for Kid* ; TAG : trouble anxieux généralisé ; T0 : première consultation ; T1 : consultation à 6 mois ; TSPT : trouble de stress post-traumatique.

Tableau 2
Clinique des HAV à T0 et T1 et BAVQ-R.

	Saïd	Clémence	Justine	Sophia
HAV à T0	> = 2 voix Masculines Malveillantes Contenu négatif	> = 2 voix Masculines Malveillantes Contenu négatif	> = 2 voix Féminines Malveillantes Bienveillantes Contenu mixte	> = 2 voix Féminines masculines Malveillante Contenu négatif
HAV à T1	Absence Mais réactivation lors d'un événement traumatique	Présence Évolution du contenu pouvant être plus positif	Absence	Perdue de vue
BAVQ-R à T0	Malveillance Omnipotence Résistance émotionnelle Résistance comportement	Malveillance Omnipotence Résistance émotionnelle Résistance comportementale	Malveillance Omnipotence Résistance comportementale Engagement émotionnel	Malveillance Omnipotence Engagement émotionnel

BAVQ-R : *Belief about Voices Questionnaire Revised* ; T0 : première consultation ; T1 : consultation à 6 mois.

Figure 1 : La reviviscence sensorielle : prodrome de l'hallucination ?



C. Article de recherche pour publication des résultats préliminaires (*publication en cours*)

Association entre des marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale et des hallucinations acoustico-verbales chez l'enfant et l'adolescent avec Trouble de Stress Post Traumatique (TSPT)

Louise-Emilie Dumas^{1,2*}, Florence Askenazy^{1,2,3}

Authors affiliation:

1. University Department of Child and Adolescent Psychiatry, Pediatric Hospitals of Nice CHU-Lenval, NICE, France
2. Université Côte d'Azur, CoBTek, FRIS, 06108 Nice cedex, France
3. Expert Center for Psychotrauma Paca Corse, France

1. Résumé

Introduction : Les hallucinations acoustico-verbales (HAV) sont présentes chez l'enfant et l'adolescent sans diagnostic de trouble psychotique. Elles sont associées à des troubles thymiques, anxieux et comportementaux et plus particulièrement à des antécédents d'évènements traumatiques et de trouble de stress post traumatique (TPST). Ces hallucinations peuvent être transitoires et bénignes mais également, dans le cas où elles persistent à l'adolescence, facteur de risque de mauvaise évolution vers un trouble psychotique. Les atteintes cognitives émotionnelle et sociale provoquées par un évènement traumatique permettent d'expliquer la symptomatologie du TSPT et l'émergence d'expérience hallucinatoire. L'objectif de cette étude est de démontrer les liens entre des marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale et la présence d'HAV chez des enfants et des adolescents présentant un TSPT et également le lien avec l'évolution des symptômes post traumatiques et psychotiques.

Méthode : Cette étude prospective, monocentrique, de type cas-témoins, ouverte et longitudinale sur 6 mois (T1) incluait des sujets de 8 à 16 ans présentant un TSPT (DSM 5). Les patients étaient répartis en deux groupes avec et sans HAV et appariés selon le sexe et l'âge. Un diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie (KSADS-PL) était un critère de non inclusion. Les marqueurs de cognition émotionnelle étaient évalués avec l'Echelle des Emotions Différentielles et BAVQ-R et les marqueurs de cognition sociale avec le test NEPSY II. Les analyses statistiques mesuraient les associations et corrélations significatives entre les marqueurs cognitifs et la présence des HAV, du TSPT et du trouble psychotique à l'inclusion et à T1.

Résultats : Un total de 31 patients ont été inclus dans l'étude avec 80,6% de filles et 19,4% de garçons, d'âge moyen de 12,9 ans. A l'inclusion, le groupe « cas » comptait 16 patients avec HAV et le groupe « témoin » 15 patients sans HAV. Les marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale n'étaient pas significativement associés à la présence des HAV à l'inclusion. A T1 les groupes présentaient des évolutions dans la symptomatologie hallucinatoire, du TSPT et du trouble psychotique: 13 patients avaient des HAV (dont 4 n'en rapportaient pas à l'inclusion), 19 présentaient encore un TSPT et 4 répondaient au diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie. Les marqueurs de cognition émotionnelle étaient significativement associés à la présence des HAV, du TSPT et du trouble

psychotique à T1. On ne retrouvait pas d'association significative avec les marqueurs de cognition sociale.

Conclusion : Les marqueurs de cognition émotionnelle apparaissent dans cette étude comme un dénominateur commun à l'évolution des symptômes hallucinatoires, post traumatique et psychotique. Ces résultats rejoignent le modèle de « continuum » entre psycho traumatisme et trouble psychotique et place la cognition émotionnelle comme un axe de prise en charge préventive et thérapeutique ciblé.

Clinical trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03356028.

2. Introduction

Les expériences hallucinatoires sont une symptomatologie présente en population clinique en dehors d'un trouble psychotique, d'une étiologie organique (métabolique, génétique, infectieuse, neurologique ou toxicologiques) ou physiologiques (telles que les hallucinations hypnagogiques ou hypnopompiques) (Renaud Jardri et al. 2014; Langlois 2020a). Ces hallucinations sont plus particulièrement décrites en population pédiatrique avec une prévalence allant de 17 % chez les 9–12 ans et 7,5 % chez les 13–18 ans (I. Kelleher et al. 2012). Elles peuvent être multisensorielles bien que les hallucinations acoustico-verbales (HAV) soient les plus rapportées avec une prévalence de 12% chez l'enfant et l'adolescent (Medjkane et al. 2020; Sikich 2013; Pilowsky et al. 2000; Pignon et al. 2018). Elles sont liées au phénomène développemental d'une immaturité psychique (Rubio et al. 2012a; Bartels-Velthuis et al. 2016; K. Majjer et al. 2017) et le plus souvent considérées comme transitoire et bénigne (Rubio et al. 2012a; Agna A. Bartels-Velthuis, Jenner, van de Willige, et al. 2010).

Cependant, l'expérience hallucinatoire de l'enfant et de l'adolescent peut être décrite comme associée des troubles thymiques, anxieux et comportementaux (Kim Majjer, Palmen, et Sommer 2017a; Healy et al. 2019), un risque suicidaire élevé (Fujita et al. 2015; Lindgren et al. 2017) et représenter un risque d'altération du fonctionnement de l'enfant au quotidien (Agna A. Bartels-Velthuis, Jenner, van de Willige, et al. 2010). La persistance des hallucinations dans l'adolescence représente un facteur de mauvais pronostic psychiatrique : les hallucinations sont alors plus congruentes au trouble auquel elles sont associées (Schimmelmann et al. 2015; Ian Kelleher et al. 2012; Kim Majjer, Palmen, et Sommer 2017a) et peuvent progressivement évoluer vers un trouble du spectre de la schizophrénie (Bartels-Velthuis et al. 2016; Poulton R et al. 2000b; Dominguez et al. 2011).

Les travaux de littérature mettent en évidence les liens entre l'exposition à des traumatismes précoces et le développement d'expérience hallucinatoire (Read et al. 2005; F. Varese, Barkus, et Bentall 2012). Les HAV en population générale auraient un lien étroit avec les traumatismes vécus dans l'enfance (Abajobir et al. 2017; McCarthy-Jones 2011), notamment dans les situations de maltraitance (physique, psychologique et violences sexuelles) et de négligence dans l'enfance (Abajobir et al. 2017; K. Daalman et al. 2012). Les études démontrent que des événements traumatiques répétés augmentent le risque de TSPT (Wilker et al. 2015) ainsi que d'autres comorbidités psychiatriques (Karam et al. 2014) avec notamment des expériences hallucinatoires et un risque d'une évolution vers un trouble psychotique (Whitfield et al. 2005; Filippo Varese et al. 2012; Bell et al. 2019; Levine et al. 2014; Aas et al. 2016). Cette évolution clinique est décrite selon un modèle de « continuum » partant de l'évènement traumatique, l'expérience hallucinatoire et jusqu'au développement de trouble psychotique (T. M. Luhrmann 2017).

Les HAV existent en population pédiatrique et peuvent être potentiellement prodromique d'un risque d'évolution vers un trouble psychotique dans le cas où elles sont associées à un contexte traumatique et qu'elle persiste dans le temps. Il nous apparaît nécessaire de comprendre les mécanismes en jeu dans cette évolution afin de proposer une prise en charge ciblée préventive.

La littérature scientifique rapporte différentes atteintes cognitives décrites dans le TSPT ainsi que dans les expériences hallucinatoires prodromiques d'un trouble psychotique. Les symptômes du TSPT sont expliqués par une atteinte des structures cérébrales impliquées dans du système de modulation sensorielle et émotionnelle (Fleming, Harnett, et Ressler 2024; Dvir, Denietolis, et Frazier 2013; Fitzgerald, DiGangi, et Phan 2018). Les atteintes des cognitions émotionnelles provoquent par exemple une attribution erronée du caractère menaçant d'un stimuli (Harricharan, McKinnon, et Lanius 2021). Face à ce stimuli déclencheurs, les dysrégulations sensorielles entraînent une hyperréactivité (hypervigilance, flashback, sidération) (Yochman et Pat-Horenczyk 2020) ou une hyporéactivité (dissociation, dépersonnalisation, déréalisation) (Acevedo et al. 2018; Kearney et Lanius 2022). Des atteintes de la cognition sociale sont également décrites dans le TSPT, dans la reconnaissance des intentions et des expressions faciales de l'autre (Nazarov et al. 2014; Plana et al. 2014), entraînant des difficultés développementales et psychosociales chez l'enfant et l'adolescent (A. Powers et al. 2015). Les études démontrent également le rôle des cognitions émotionnelle et sociale dans l'émergence de symptômes psychotiques et l'évolution vers un trouble du spectre de la schizophrénie (Cotter et al. 2017; Lee et al. 2015). La dysrégulation émotionnelle (A. A. Bartels-Velthuis, van de Willige, et al. 2012; Trotta, Murray, et Fisher 2015) ainsi que l'altération des capacités de théorie de l'esprit et de reconnaissance des affects (Renaud Jardri et al. 2014; Kim Maijer et al. 2019) sont décrits pour expliquer le phénomène de distorsion de la réalité à l'origine de l'expérience hallucinatoire (van Rossum et al. 2011b).

Dans cette étude nous soutenons l'hypothèse que des marqueurs de cognition émotionnelle et sociale sont impliqués dans la présence et la persistance d'HAV chez des enfants et des adolescents présentant un TSPT ainsi que dans l'évolution des symptômes post traumatiques et psychotiques. L'objectif principal de notre étude est de comparer les marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale entre une population d'enfants et d'adolescents présentant TSPT avec HAV et sans HAV. Les objectifs secondaires de notre protocole d'étude sont :

- 1) Comparer les marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale selon la persistance à 6 mois de l'HAV chez les enfants et adolescents présentant un TSPT ;
- 2) Évaluer les corrélations entre les marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale avec l'HAV et avec la persistance de l'HAV sur 6 mois ; et
- 3) Évaluer les marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale associés à l'évolution du TSPT et au développement du trouble psychotique à 6 mois.

3. Matériels et méthodes

Présentation de l'étude

L'étude est un protocole de recherche biomédical observationnel prospective, monocentrique, sur un modèle cas-témoins, ouvert et longitudinal sur 2 ans. Elle est réalisée au sein du Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent des Hôpitaux Pédiatriques du CHU-Lenval de Nice.

Une première étude pilote, au protocole similaire, longitudinale sur 6 mois a été précédemment réalisée par l'équipe du Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent de l'Hôpital Universitaire Pédiatrique Lenval (Nice) (L.-E. Dumas et al. 2021). Il s'agissait d'étudier les marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale entre les enfants et adolescents avec HAV et sans HAV, toutes pathologies psychiatriques confondues. Les résultats montraient un lien significatif entre la persistance des HAV à 6 mois et le TSPT ($p < 0,05$). L'étude présentée ici étudie la même question mais cette fois au sein d'une population pédiatrique présentant un TSPT. Si le protocole initial de cette nouvelle étude est longitudinale sur 2 ans (L.-E. Dumas, Fernandez, et al. 2024), nous proposons ici une analyse alternative à 6 mois et une comparabilité des données entre les deux études.

Participants

Les participants sont des enfants et des adolescents, pris en charge dans le Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent de l'Hôpital Universitaire Pédiatrique Lenval (Nice) pour un diagnostic de Trouble de Stress Post Traumatique (TSPT) (DSM-5).

- Critères d'inclusion :
 - garçons et filles âgés de 8 à 16 ans ;
 - sans déficit intellectuel (QIT > 70) ;
 - avec un diagnostic de TSPT selon les critères du DSM-5 (K-SADS-PL)
- Critères d'exclusion :
 - un diagnostic de trouble du spectre schizophrénique selon les critères du DSM-5 (K-SADS-PL) ;
 - la présence de pathologies génétiques, neurologiques, neurodéveloppementales (y compris les troubles du spectre autistique) et neurosensorielles.

Dans ce modèle cas-témoins les sujets inclus sont répartis en deux groupes : un groupe « cas », avec présence d'HAV, et un groupe « témoin », sans HAV. Les participants des deux groupes seront appariés selon le sexe, l'âge (+/- 6 mois).

Les outils d'évaluation clinique

- Evaluations des critères d'inclusion et non inclusion :

Les sections « Trouble de Stress Post Traumatique » (TPST) et « Psychose » du test psychométrique *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime* (K-SADS-PL) (Kaufman et al. 2016a), sont réalisées en présence de l'enfant et de ses parents, et utilisées pour valider le diagnostic de TSPT et l'absence de troubles psychotiques. Le test K-SADS-PL est un entretien diagnostique semi-structuré pour évaluer les épisodes psychopathologiques actuels et passés chez les enfants et adolescents sur la base des critères du DSM-5, validé en version française (Thümmeler et Askenazy 2018).

L'absence de retard mental est déterminée à l'aide de la forme abrégée de l'*Echelle d'intelligence de Wechsler* pour les enfants (WISC) IV. La version française de la forme abrégée du WISC IV (Grégoire J 2009b) permet la réussite rapide des tests WISC IV tout en assurant une estimation précise et fiable du Quotient Intellectuel Total (QIT).

Le test psychométrique *Mini International Neuropsychiatric Interview Enfants-Adolescents* (MINI-Kid) (Sheehan et al. 2010b), validé en version française (Hergueta et Weiller 2017) explore de manière standardisée les principaux troubles psychiatriques de l'axe DSM-5 chez l'enfant. Cet entretien est réalisé avec l'enfant et ses parents. La présence d'un trouble psychiatrique initial est catégorisée à

l'aide du MINI-Kid : trouble de l'humeur : (dépression et dysrégulation émotionnelle) ; trouble anxieux (trouble panique, agoraphobie, phobie sociale, trouble obsessionnel-compulsif et anxiété généralisée) ; trouble du comportement (trouble des conduites, trouble oppositionnel avec provocation (TOP) et trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité (TDAH)).

Un questionnaire sociodémographique et clinique, utilisé dans une étude précédente (L.-E. Dumas et al. 2021), recueille des informations sur les antécédents périnataux, médicaux, chirurgicaux, psychologiques et psychiatriques, le développement psychomoteur, les antécédents familiaux, les informations biographiques et l'environnement familial. Une partie spécifique est spécifiquement dédiée à la description clinique des HAV, exclure les épisodes hypnopompiques et hypnagogiques, les productions imaginaires et les compagnons. Cette description clinique détaille les hallucinations en analysant leurs caractéristiques pour une évaluation qualitative du symptôme : âge d'apparition, type clinique, contenu, fréquence, tonalité de localisation et nombre de voix entendues.

- Outil d'évaluation pour répartition des deux groupes :

Le questionnaire de dépistage des HAV, utilisé dans une étude précédente (L.-E. Dumas et al. 2021), permet de classer les participants en groupes « cas » ou « témoin ». Ce questionnaire s'inspire de la section « Schizophrénie » du *Diagnostic Interview Schedule for Children-Child* (DISC-C) (Costello A et al. 1984; Costello, Edelbrock, et Costello 1985), dont deux questions portent sur la présence d'HAV. L'évaluateur de l'étude a posé la question suivante à tous les participants inclus dans l'étude : « *Avez-vous déjà entendu dans votre tête une voix différente de la vôtre et que personne d'autre que vous n'entend ?* » permettant de déterminer s'ils appartiennent au groupe « cas » ou « témoin ».

- Evaluation du marqueur de cognition émotionnelle :

La cognition émotionnelle est évaluée à l'aide de l'*Echelle des Emotions Différentielles IV* (EED IV) (Izard CE et al. 1974), en version française (Ouss et al. 1990). Cette échelle d'auto-évaluation mesure 12 expériences émotionnelles subjectives : intérêt, joie, surprise, colère, mépris, dégoût, tristesse, peur, culpabilité, honte, timidité et hostilité envers soi-même. Cet instrument mesure les traits émotionnels représentant des différences individuelles stables, exprimées par la fréquence avec laquelle les émotions sont vécues au quotidien par le patient.

Le questionnaire *Beliefs About Voices Questionnaire-Revised* (BAVQ-R) (Birchwood et Chadwick 1997b; Paul Chadwick, Lees, et Birchwood 2000b) est une échelle d'auto-évaluation qui caractérise la relation des patients avec leurs hallucinations, validée en version française (Vavasseur-Desperriers 2007b). Elle détermine le caractère omnipotent, bienveillant ou malveillant des voix. Il explore également la réaction du sujet à ses voix : son adhésion à leur discours et/ou sa capacité à résister contre elles.

- Evaluation du marqueur de cognition sociale :

La cognition sociale est évaluée à l'aide des tests « Théorie de l'esprit » et « Reconnaissance des émotions » du test *NEPSY II* (Schmitt et Wodrich 2004b), en version française (Marit Korkman et al. 2012). Le test « Théorie de l'esprit » évalue la capacité de l'enfant à comprendre d'autres perspectives, intentions et croyances. « Reconnaissance des émotions » évalue la capacité de reconnaissance des effets faciaux sur la base de six expressions faciales : la joie, la tristesse, la colère, la peur, le dégoût et une expression neutre.

Le déroulement de l'étude

- Modalités de recrutement

Le recrutement est effectué par les pédopsychiatres du Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (SUPEA) des Hôpitaux Universitaires Pédiatriques Lenval (Nice). Les patients sont adressés à l'évaluateur de l'étude par le pédopsychiatre référent de la prise en charge du patient. Tous les participants sont contactés individuellement par l'évaluateur expérimenté et formé. Lors du dépistage, les patients sont informés des procédures de l'étude. Avant de participer aux évaluations les patients et leurs représentants légaux fournissent un consentement éclairé signé.

- Visite d'inclusion (T0)

Vérification des critères d'inclusion à l'étude :

- Passation des sections « TSPT » et « Psychose » du test psychométrique K-SADS-PL
- Réalisation de WISC IV abrégé

Attribution dans les groupes d'étude « cas ou « témoin » :

- Passation du questionnaire de dépistage des HAV

Evaluation des critères de jugement principaux :

- Passation des échelles de cognition émotionnelles : EED IV et BAVQ-R
- Passation des tests de cognition sociale : « Théorie de l'esprit » et « Reconnaissance des émotions » du test NEPSY II

Evaluation des critères de jugement secondaires :

- Passation du test psychométrique MINI-Kid
- Recueil des données socio-démographiques

Les sujets du groupe « témoin » ont spécifiquement été recherchés selon leurs critères d'appariement et après la phase d'inclusion des sujets HAV+. L'auto-questionnaire BAVQ-R n'était réalisé que par les patients du groupe « cas ».

- Visite de contrôle à 6 mois (T1)

Evaluation de la persistance des HAV :

- Passation du questionnaire de dépistage des HAV

Evaluation de l'évolution des diagnostics associés :

- Passation des sections « TSPT » et « Psychose » du test psychométrique K-SADS-PL
- Passation du test psychométrique MINI-Kid

A T1, les groupes de patients sont à nouveau répartis afin de pouvoir comparer :

- Le groupe de patients avec des HAV (persistantes ou apparues au cours des 6 mois) (groupe « HAV+ ») et le groupe de patients sans HAV (disparues ou jamais apparues au cours des 6 mois) (groupe « HAV- »).
- Le groupe de patients avec un TSPT persistant à 6 mois (groupe « TSPT+ ») et le groupe de patients sans TSPT à 6 mois (groupe « TSPT- »).
- Le groupe de patients avec un trouble psychotique à 6 mois (groupe « Psychose+ ») et le groupe de patients sans trouble psychotique à 6 mois (groupe « Psychose- »).

Analyses statistiques

L'analyse statistique comprend une étude descriptive des séries de fréquences absolues et relatives pour les variables catégorielles, ainsi que l'estimation de la moyenne pour les variables continues.

Pour répondre à l'objectif principal de l'étude, une analyse de comparaison de groupes permet de rechercher une différence significative entre les groupes « cas » et « témoin » à T0. Les variables continues sont comparées à l'aide du test de Student (ou du test non paramétrique de Wilcoxon si les variables ne suivent pas une distribution normale) et concernent les marqueurs de cognition émotionnelle « EED IV » et « BAVQ-R ». Les variables catégorielles sont comparées à l'aide du test du Chi² (ou du test exact bilatéral non paramétrique de Fisher si les variables ne suivent pas une distribution normale) et concernent les marqueurs de cognition sociale NEPSY II « Théorie de l'esprit » et « Reconnaissance des émotions ».

Pour répondre aux objectifs secondaires :

- 1) Une nouvelle analyse de comparaison de groupe est réalisée à T1 pour comparer les marqueurs de cognition émotionnelle et sociale entre les groupes avec HAV à 6 mois (groupe « HAV+ ») et sans HAV à 6 mois (groupe « HAV- »).
- 2) Une analyse de corrélation est réalisée entre les marqueurs de cognition émotionnelle (DES IV et BAVQ-R) et sociale (NEPSY II) et :
 - les groupes « cas » et « témoin » à T0,
 - puis les groupes « HAV + » et « HAV - » à T1.

La méthode de corrélation de Pearson a été utilisée pour mesurer l'association entre deux variables continues dans un petit échantillon de population. Pour la corrélation des variables catégorielles, on utilisera le test de nullité d'un coefficient de corrélation (ou la méthode de Spearman dans le cas où les variables ne suivent pas une distribution normale). Les corrélations entre la cognition sociale et les marqueurs émotionnels et la persistance de l'AVH chez les enfants et adolescents non psychotiques à 6 mois sont réévaluées.

- 3) Les marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale sont comparées et corrélées entre :
 - les groupes avec TSPT (groupe « TSPT+ ») et sans TSPT (groupe « TSPT-») à T1,
 - puis entre les groupes avec trouble psychotique (groupe « Psychose + ») et sans trouble psychotique (groupe « Psychose-») à T1,

afin de mettre en évidence le lien entre les marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale et l'évolution des diagnostics à 6 mois.

4. Résultats

Population de l'étude

Au total, 31 patients ont été inclus dans l'étude : 16 patients dans les groupe « HAV+ » et 15 patients dans le groupe « HAV- » à T0. La population de patients inclus représente 80,6% de filles et 19,4% de garçons, d'une moyenne d'âge totale de 12,9 ans. La figure 1 représente la répartition des groupes à 6 mois (T1) selon l'évolution des HAV et des diagnostics de TSPT et de trouble psychotique (DSM 5) (figure1).

Evaluation des marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale dans les HAV à T0 et à T1 (tableau 1)

- *Analyses des résultats à T0 :*

A T0, il n'est pas retrouvé de différences ni de corrélations significatives entre les groupes « cas » et « témoin » pour les marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale. On note que les patients du groupe « cas » présente un trouble oppositionnel avec provocation (TOP) significativement plus élevé que dans le groupe « témoin » ($p=0,04$). Les troubles du comportement (TOP et trouble des conduites) sont significativement corrélés à la présence d'HAV (respectivement $r=0,42$; $p=0,02$ et $r=0,37$; $p=0,04$). Les résultats montrent également que l'agoraphobie est significativement et inversement corrélée ($r=-0,36$; $p=0,04$) à la présence d'HAV suggérant ainsi que dans le TPST, lorsque le patient rapporte des HAV, il présente moins d'isolement social.

- *Analyses des résultats à T1 :*

A T1, on note une évolution des HAV dans les deux groupes. Dans le groupe « cas », 9 patients présentent toujours des HAV et 7 rapportent ne plus en avoir. Dans le groupe « témoin », 4 patients ont développé des HAV au cours des 6 mois (figure 1). Dans chaque groupes, « cas » et « témoin », une analyse de comparaison a été réalisée entre les patients avec HAV et sans HAV afin de mettre en évidence au sein de ces groupes initiaux, les marqueurs de cognitions associés à l'évolution du symptôme hallucinatoire. Aucune différence significative entre les groupes n'a été retrouvé.

A T1, un total de 13 patients rapportaient de HAV et ont été réuni dans le groupe « HAV + » ; 18 patients ne rapportaient pas de HAV et ont été réunis dans le groupe « HAV- » (figure 1). Les analyses statistiques mettent en évidence une différence et corrélation significative pour le marqueur de cognition émotionnelle. La malveillance perçu par les patients dans le discours des HAV et le sentiment de culpabilité sont significativement associés (respectivement $p=0,04$ et $p<0,05$) et corrélés (respectivement $r=0,36$; $p=0,04$ et $r=0,35$; $p<0,05$) à la présence des HAV à T1. Il n'apparaît pas de résultats significatifs concernant les marqueurs de cognition sociale.

On note que le diagnostic de trouble psychotique à T1 est significativement lié ($p=0,01$) et corrélé ($r=0,45$, $p=0,01$) à la présence des HAV.

Evaluation des marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale dans le TSPT à T0 et à T1 (tableau 2)

A T1, 19 patients répondaient encore au diagnostic de TSPT et ont été réunis dans le groupe « TSPT+ » ; 12 patients qui ne répondaient plus au diagnostic de TSPT et ont été réunis dans le groupe « TSPT- » (figure 1). Les analyses statistiques montrent que les marqueurs de cognition émotionnelle sont significativement associés et corrélés à l'évolution du TSPT à 6 mois. Les patients sans diagnostic de TSPT à 6 mois présentaient des scores à l'échelle BAVQ-R en faveur d'HAV significativement omnipotentes ($p=0,01$ et $r=-0,46$; $p<0,01$) et bienveillantes ($p=0,01$ et $r=-0,44$; $p=0,01$). De plus, les patients sans TSPT à T1 présentaient des interactions significativement plus fortes avec leurs HAV, que ce soit pour résister contre elles ($p<0,05$ et $r=-0,36$; $p<0,04$) ou pour adhérer à leur discours sur le plan émotionnel ($p=0,03$ et $r=-0,40$; $p=0,02$) et comportemental ($p=0,01$ et $r=-0,45$; $p=0,01$). Les patients du groupe « TSPT+ » à T1 rapportaient des émotions de dégoût, de peur et de colère significativement plus importantes que le groupe « TSPT- ». On ne retrouve pas de différence ni de corrélation significative concernant les marqueurs de cognition sociale sur l'évolution du TSPT à 6 mois.

On note que les patients avec un TSPT persistant à 6 mois, présentaient également des diagnostics significativement associés de dépression ($p<0,05$ et $r=0,38$; $p=0,03$), trouble panique ($p=0,03$ et $r=0,40$; $p=0,02$) et des tics ($p=0,03$ et $r=0,42$; $p=0,02$).

Evaluation des marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale dans le trouble psychotique à T0 et à T1 (tableau 3)

À T1, 4 patients présentaient un diagnostic de trouble psychotique (DSM 5) et ont été réunis dans le groupe « Psychose+ » (figure 1): tous présentaient également significativement des HAV ($p=0,02$ et $r=0,45$; $p=0,01$) ainsi qu'un diagnostic de TSPT.

Les analyses statistiques réalisées pour les groupes « Psychose + » et « Psychose- » ne démontrent pas de lien, ni de corrélation, significative avec les marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale.

On note que les patients avec un diagnostic de trouble psychotique à T1 présentaient des résultats significatifs avec les diagnostics de troubles du comportement à T0 : TOP ($r=0,35$; $p=0,05$) et trouble des conduites ($p<0,01$ et $r=0,70$; $p<0,01$). Ils présentaient également des résultats significatifs avec des diagnostics comorbides à T1 : la dysrégulation émotionnelle ($r=0,35$; $p=0,05$), le TOC ($r=0,43$; $p=0,02$) et le TOP ($r=0,47$; $p<0,01$).

5. Discussion

Notre étude réalisée auprès d'enfants et d'adolescents présentant un TSPT et des HAV cherchait à mettre en évidence des marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale permettant de comprendre la présence des HAV mais aussi l'évolution de la symptomatologie post traumatique et psychotique.

L'impact émotionnel dans l'évolution des hallucinations, du TSPT et du trouble psychotique

Dans notre étude, les marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale ne sont pas associés aux HAV présentes chez les patients avec TSPT lors de leur inclusion. Cependant, nos résultats montrent que les cognitions émotionnelles sont significativement associées à la présence des HAV et du diagnostic de TSPT lors de leur réévaluation à T1. La malveillance des HAV, rapportée par les patients à T0, est significativement associée à leur présence à T1. Ces résultats ont déjà été retrouvés dans les précédents travaux de notre équipe (Florence Askenazy et al. 2007). La littérature scientifique rapporte également un contenu négatif des hallucinations dans un contexte d'adversité infantile (Rosen et al. 2018; M. Scott, Rossell, Toh, et al. 2020). Le contenu émotionnel négatif des hallucinations (voix menaçantes, malveillantes, hostiles...) (Nayani et David 1996; Copolov, Mackinnon, et Trauer 2004) est significativement retrouvé chez les patients présentant un trouble psychiatriques associés (Anketell, Dorahy, et Curran 2010; Jessop, Scott, et Nurcombe 2008; Frank Larøi et al. 2012; Flavie Waters et Fernyhough 2017) et notamment un trouble psychotique (Kirstin Daalman et al. 2011). La culpabilité est également retrouvée dans nos résultats comme significativement associées à la présence des HAV à T1 et concordent avec d'autres travaux décrivant, après un traumatisme, les émotions de la honte et de la culpabilité qui pourraient à la fois encourager le développement de l'AVH et influencer leur contenu (McCarthy-Jones et al. 2014; McCarthy-Jones 2017a; Corstens et Longden 2013).

Nos résultats retrouvent que les émotions telles que le dégoût, la peur et la colère sont significativement associées à la persistance du diagnostic de TSPT à T1. Ces émotions sont particulièrement retrouvées dans la dysrégulation émotionnelle présente dans le TSPT (Kearney et Lanius 2022; Amy Hardy 2017; Dvir et al. 2014) et associée au risque d'évolution vers des pathologies psychiatriques comorbides (Russo et al. 2015; Nicol, Pope, et Hall 2014).

Cette dysrégulation émotionnelle est également retrouvée, dans nos résultats, comme significativement associée à la présence d'un trouble psychotique chez les patients avec HAV et TSPT. Cette instabilité thymique est décrite dans la littérature comme significativement prédictive des HAV et du risque d'évolution vers un trouble psychotique dans un contexte de traumatisme infantile (Marwaha et al. 2014; Filippo Varese et al. 2012; Bell et al. 2019).

Impact du TSPT dans la valence émotionnelle des HAV

Les résultats de notre étude mettent en évidence que la présence des HAV lors de la réévaluation des patients à T1 est significativement associée à la perception d'hallucinations malveillantes à l'échelle BAVQ-R. Nous retrouvons également, lors de cette réévaluation à T1, que les patients qui ne présentaient plus de TSPT, percevaient alors significativement ces hallucinations comme bienveillantes. Ces résultats rejoignent les données de la littérature qui décrivent le contenu négatif des hallucinations dans un contexte de traumatisme (Rosen et al. 2018; M. Scott, Rossell, Toh, et al. 2020). Cela est décrit notamment par le fait que les hallucinations et le traumatisme partagent une même thématique négative (Amy Hardy et al. 2005; Raune et al. 2006; Reiff et al. 2012; Corstens et Longden 2013; Blanc, Askenazy, et Dumas 2021). Les hallucinations peuvent ici être considérées comme le retour de fragments de souvenirs intrusifs non contextualisés et attribués à une source extérieure au sujet (Chris R. Brewin et Burgess 2014).

Bien que les HAV soient perçues comme bienveillantes chez le sujet sans TSPT à T1, elles restent cependant décrites par les patients de l'étude comme significativement omnipotentes dans le lien qu'ils entretiennent avec elle, que ce soit pour lutter contre elles ou adhérer à leurs discours. Cela rejoint le concept décrit dans la littérature que les HAV seraient un mécanisme de défense permettant d'externaliser des conflits internes difficilement mentalisés par le sujet, présentant notamment, chez l'enfant et l'adolescent, une immaturité psychique (F. Larøi, Van der Linden, et Goëb 2009a; Kim Maijer, Palmén, et Sommer 2017a; Healy et al. 2019; Livet et Salomé 2020). Les HAV représenteraient une stratégie d'évitement des symptômes intrusifs en exprimant les souvenirs traumatiques selon une modalité sensorielle différente (McCarthy-Jones 2017a). Les hallucinations protégeraient ainsi les patients des symptômes du TSPT et l'encourageraient à un comportement auto-protecteur contre elles (Volpato et al. 2022).

La place des comorbidités psychiatriques

Les résultats de notre étude nous permettent également de discuter les associations significatives des HAV, du TSPT et du trouble psychotique avec des pathologies comorbides. Le TSPT persistant à T1 est significativement associé à des comorbidités anxieuses (trouble panique et tics) et à la dépression, comme cela est également décrit dans les données de la littérature (Mirman et al. 2021; M. Scott, Rossell, Toh, et al. 2020; Giotakos 2020). Les troubles du comportement (TOP, trouble des conduites et TOC) sont significativement associés à la présence d'HAV et du trouble psychotique. Cela rejoint les données de la littérature rapportant la présence de troubles psychiatriques externalisés chez les patients avec une symptomatologie post traumatique et psychotique (Florence Askenazy et al. 2007; Downs et al. 2013; Laurens et al. 2020; Isaksson et al. 2020; Zhang et Wang 2024). Enfin, la présence d'une agoraphobie significative chez les patients TSPT sans HAV suggère que le TSPT seul est un facteur de risque de repli social par stratégie d'évitement (Devine et al. 2020). A l'inverse cela suggère une stratégie d'adaptation du patient pour éviter aussi d'être confronté aux HAV par distraction en s'exposant à son environnement social (Hayashi et al. 2007; Farhall, Greenwood, et Jackson 2007; Farrugia et Grech 2023).

L'évolution des symptômes post-traumatiques

Enfin, nous faisons le constat dans cette étude qu'une réévaluation à 6 mois permet d'observer une évolution des symptômes des patients inclus: parmi les 16 patients avec HAV à T0, 13 en présentaient à T1 dont 4 patients qui n'en avaient pas lors de leur inclusion dans l'étude. Cela met en évidence que l'expérience hallucinatoire dans un contexte de psycho traumatisme est symptôme évolutif (Kim Maijer, Palmen, et Sommer 2017a; Kim Maijer et al. 2019). Nos résultats retrouvent un lien significatif entre les HAV dans le TSPT et le développement d'un trouble psychotique. Cela va dans le sens de notre hypothèse initiale plaçant l'expérience hallucinatoire comme une étape évolutive dans le continuum entre traumatisme psychique et trouble psychotique (Amy Hardy 2017; Rössler et al. 2016). Les données de la littérature décrivent ce modèle compréhension clinique à partir de travaux majoritairement rétrospectifs (Bloomfield et al. 2021). L'originalité de cette étude est placée dans l'analyse prospective de l'évolution des symptômes et met en évidence les marqueurs de cognition émotionnelle comme facteur de risque de mauvaise évolution et la cible de soins préventifs spécifiques.

Limites

Cette étude s'inscrit dans la suite d'une première étude pilote au sujet des HAV chez les enfants et adolescents non psychotiques. Il s'agit à nouveau d'une étude réalisée sur une population à petit effectif et qui rend la puissance des analyses statistiques faible et la généralisation des résultats difficile. La thématique de ces études, bien que particulièrement importante pour comprendre les mécanismes psychopathologiques en jeu entre le psycho traumatisme, l'expérience hallucinatoire et le trouble psychotique, présente des difficultés de faisabilité. Les hallucinations chez l'enfant et l'adolescent non psychotique est une symptomatologie peu accessible à un clinicien non formé. Le dépistage doit être ciblé et présente des spécificités cliniques à l'interrogatoire pour différencier clairement les reviviscences traumatiques des hallucinations. Aussi, le nombre de patient inclus dans l'étude reste des échantillons de petite taille.

Cette étude ne retrouve pas de résultats significatifs pour les marqueurs de cognition sociale contrairement aux données rapportées de la littérature scientifique. Nous supposons ici que l'analyse alternative de résultats à 6 mois ne représente pas une durée d'étude suffisante pour mettre en évidence des altérations de cognition sociale. Bien que la durée après l'évènement traumatique soit hétérogène pour les patients inclus dans l'étude, le développement psychique de l'enfant et de l'adolescent conditionne également le niveau d'atteinte de la cognition sociale. Il sera ainsi nécessaire de mener l'étude à son terme pour déterminer l'association de la cognition sociale sur les HAV chez les enfants et les adolescents avec TSPT.

6. Conclusion

Les marqueurs de cognition émotionnelle sont significativement associés la présence et la persistance d'HAV chez des enfants et des adolescents présentant un TSPT ainsi que dans l'évolution des symptômes post traumatiques et psychotiques. La cognition émotionnelle est mise en évidence au travers des échelles spécifiquement utilisées dans l'étude, mais aussi au travers des pathologies psychiatriques comorbides au TSPT. Elle agit comme un marqueur commun au TSPT, à l'expérience

hallucinatoire et au trouble psychotique et renforce la notion de continuum entre psycho traumatisme et trouble psychotique. Cette étude prospective met à la fois en évidence une symptomatologie post traumatique et hallucinatoire fluctuante mais aussi une association fortement significative entre les HAV et le risque d'évolution vers un diagnostic de trouble psychotique à 6 mois. Ainsi, si la symptomatologie post traumatique peut ne pas être fixée initialement, la présence d'HAV peut représenter un facteur de risque de mauvaise évolution l'évolution vers un trouble psychotique. La cognition émotionnelle s'impose ainsi comme un axe de compréhension clinique et thérapeutique cible chez les patients présentant un TSPT en prévention d'une évolution vers une symptomatologie psychotique.

7. Tableaux et figures

Figure 1 : Flow chart des patients inclus dans l'étude

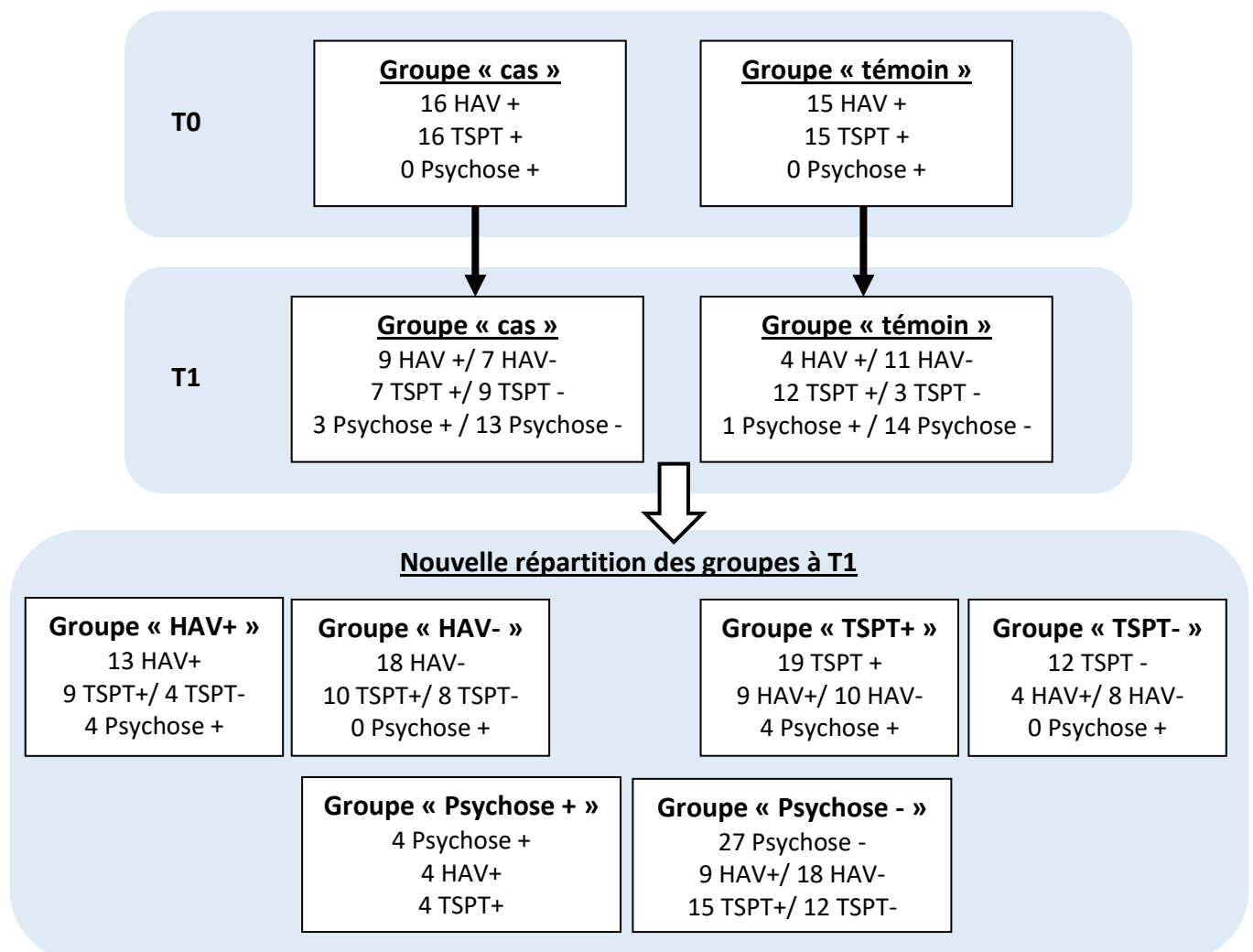


Tableau 1 : Analyses statistiques des groupes « HAV+ » et « HAV- » à T0 et T1

	T0						T1					
	Total (N= 31)	Groupe « cas » (N=16)	Groupe « témoin » (N=15)	p	Coef de corrélation (r)	p	Total (N= 31)	Groupe « HAV + » (N=13)	Groupe « HAV - » (N=18)	p	Coef de corrélation (r)	p
Sexe (%)				0,92	0,01	0,93				0,63	0,08	0,65
• Garçon	6 (19,4)	3 (18,8)	3 (20)				6 (19,4)	2 (15,4)	4 (22,2)			
• Fille	25 (80,6)	13 (81,2)	12 (80)				25 (80,6)	11 (84,6)	14 (77,8)			
Age (moyenne)	12,90	12,75	13,07	0,68	-0,07	0,68	12,90	13,15	12,7	0,49	0,13	0,49
TSPT + (%)	31 (100)	16 (100)	15 (100)	1	0	1	19	9 (69,2)	10	0,44	0,14	0,48
Psychose + (%)	0	0	0	0	0	0	4 (12,9)	4 (30,8)	0	0,01*	0,45	0,01*
Diagnostic psychiatrique (DSM5) (%)												
Dépression	25 (80,6)	13 (81,2)	12 (80)	0,92	0,01	0,93	20 (64,5)	10 (76,9)	10 (55,5)	0,22	0,22	0,23
Dysrégulation émotionnelle	6 (19,4)	3 (18,7)	3 (20)	0,92	-0,01	0,93	5 (16,1)	3 (23,1)	2 (11,1)	0,37	0,16	0,39
Trouble panique	18 (58,1)	9 (56,2)	9 (60)	0,83	-0,03	0,84	13 (41,9)	7 (53,8)	6 (33,3)	0,25	0,20	0,27
Agoraphobie	11 (35,5)	3 (18,7)	8 (53,3)	0,06	-0,36	0,04*	13 (41,9)	6 (46,1)	7 (38,9)	0,68	0,07	0,70
Anxiété de séparation	4 (12,9)	3 (18,7)	1 (6,6)	0,31	0,18	0,33	2 (6,4)	2 (15,4)	0	0,08	0,31	0,09
Anxiété sociale	17 (54,8)	9 (56,2)	8 (53,3)	0,87	0,03	0,87	12 (38,7)	4 (30,8)	8 (44,4)	0,44	-0,14	0,46
Trouble phobique	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	0	1 (5,5)	0,39	-0,15	0,40
Phobies spécifiques	1 (3,2)	0	1 (6,6)	0,29	-0,19	0,30	1 (3,2)	0	1 (5,5)	0,39	-0,15	0,40
Trouble obsessionnel compulsif	6 (19,3)	4 (25)	2 (13,3)	0,41	0,15	0,43	4 (12,9)	3 (23,1)	1 (5,5)	0,15	0,26	0,16
Anxiété généralisée	24 (77,4)	13 (81,2)	11 (73,3)	0,59	0,09	0,61	24 (77,4)	12 (92,3)	12 (66,6)	0,09	0,30	0,09
Tics	12 (38,7)	4 (25)	8 (53,3)	0,10	-0,29	0,11	16 (51,6)	9 (69,2)	7 (38,9)	0,09	0,30	0,10
TDAH	3 (9,7)	3 (18,7)	0	0,07	0,32	0,08	2 (6,4)	1 (7,7)	1 (5,5)	0,81	0,04	0,82
Trouble opposition provocation	5 (16,1)	5 (31,2)	0	0,04*	0,42	0,02*	1 (3,2)	1 (7,7)	0	0,23	0,22	0,25
Trouble des conduites	4 (12,9)	4 (25)	0	0,10	0,37	0,04*	3 (3,2)	2 (15,4)	1 (5,5)	0,36	0,16	0,38
Trouble des conduites alimentaires	3 (9,7)	2 (12,5)	1 (6,6)	0,58	0,10	0,60	0	0	0	0	0	0
BAVQ-R (moyenne)												
Omnipotence		18,69	0	< 0,001	0,92	< 0,001	9,64	12,92	7,28	0,15	0,24	0,15
Bienveillance		8,68	0	< 0,001	0,92	< 0,001	4,48	6,46	3,06	0,09	0,31	0,08
Malveillance		16,81	0	< 0,001	0,92	< 0,001	8,68	12,23	6,11	0,04*	0,36	0,04*
Résistance émotionnelle		12,75	0	< 0,001	0,92	< 0,001	6,58	9,23	4,67	0,07	0,33	0,07
Résistance comportementale		17,0	0	< 0,001	0,92	< 0,001	8,77	12,38	6,17	0,07	0,33	0,07
Engagement émotionnel		5,0	0	< 0,001	0,95	< 0,001	6,58	3,46	1,94	0,08	0,32	0,07
Engagement comportemental		5,25	0	< 0,001	0,93	< 0,001	8,77	3,92	1,83	0,10	0,30	0,09
Théorie de l'esprit (%)				0,86	-0,06	0,74				0,20	0,06	0,73
• Note normale	15 (48,4)	8 (50)	7 (46,6)				15 (48,4)	5 (38,5)	10 (55,6)			
• Note normale inférieure	9 (29)	5 (31,25)	4 (26,6)				9 (29)	6 (46,1)	3 (16,7)			
• Note anormale inférieure	7 (22,6)	3 (18,75)	4 (26,6)				7 (22,6)	2 (15,4)	5 (27,8)			
Reconnaissance des émotions (%)				0,32	0,18	0,34				0,23	0,21	0,24
• Note normale	30 (96,2)	15 (93,75)	15 (100)				30 (96,2)	12 (92,3)	18 (100)			
• Note normale inférieure	1 (3,8)	1 (6,25)	0				1 (3,8)	1 (7,7)	0			

• Note anormale inférieure	0	0	0				0	0	0			
Reconnaissance joie				0,84	0	1				0,60	0,11	0,54
• Note normale	17 (54,8)	9 (56,25)	8 (53,3)				17 (54,8)	6 (46,1)	11 5 (61,1)			
• Note normale inférieure	9 (29)	4 (25)	5 (33,3)				9 (29)	5 (38,5)	4 (22,2)			
• Note anormale inférieure	5 (16,2)	3 (18,75)	2 (13,3)				5 (16,2)	2 (15,4)	3 (16,7)			
Reconnaissance de la tristesse				0,66	-0,16	0,38				0,35	-0,26	0,16
• Note normale	17 (54,8)	10 (62,5)	7 (46,6)				17 (54,8)	9 (63,2)	8 (44,4)			
• Note normale inférieure	9 (29)	4 (25)	5 (33,4)				9 (29)	3 (23,1)	6 (33,3)			
• Note anormale inférieure	5 (16,2)	2 (12,5)	3 (20)				5 (16,2)	1 (7,7)	4 (22,2)			
Reconnaissance de la neutralité				0,66	0,01	0,94				0,65	0,08	0,66
• Note normale	20 (64,5)	10 (62,5)	10 (66,6)				20 (64,5)	8 (61,5)	12 (66,6)			
• Note normale inférieure	8 (25,8)	5 (31,25)	3 (20)				8 (25,8)	3 (23,1)	5 (27,7)			
• Note anormale inférieure	3 (9,7)	1 (6,25)	2 (13,3)				3 (9,7)	2 (15,4)	1 (5,5)			
Reconnaissance de la peur				0,60	0,14	0,43				0,86	0,09	0,61
• Note normale	23 (74,2)	11 (68,75)	12 (80)				23 (74,2)	9 (69,2)	14 (77,8)			
• Note normale inférieure	4 (12,9)	2 (12,5)	2 (13,3)				4 (12,9)	2 (15,4)	2 (11,1)			
• Note anormale inférieure	4 (12,9)	3 (18,75)	1 (6,7)				4 (12,9)	2 (15,4)	2 (11,1)			
Reconnaissance de la colère				0,56	-0,04	0,84				0,28	0,26	0,16
• Note normale	23 (74,2)	12 (75)	11 (73,3)				23 (74,2)	8 (61,5)	15 (83,3)			
• Note normale inférieure	7 (22,6)	4 (25)	3 (20)				7 (22,6)	4 (30,8)	3 (16,7)			
• Note anormale inférieure	1 (3,2)	0	1 (6,7)				1 (3,2)	1 (7,7)	0			
Reconnaissance du dégoût				0,37	-0,22	0,24				0,71	-0,09	0,60
• Note normale	22 (70,9)	13 (81,25)	9 (60)				22 (70,9)	10 (76,9)	12 (66,7)			
• Note normale inférieure	7 (22,6)	2 (12,5)	5 (33,3)				7 (22,6)	2 (15,4)	5 (27,7)			
• Note anormale inférieure	2 (6,4)	1 (6,25)	1 (6,7)				2 (6,4)	1 (7,7)	1 (5,5)			
EED IV (moyenne)												
Culpabilité	8,97	9,88	8,00	0,09	0,31	0,08	8,97	10,31	8,00	<0,05*	0,35	<0,05*
Timidité	10,35	10,75	9,83	0,55	0,11	0,54	10,35	9,54	10,94	0,28	-0,20	0,28
Joie	8,06	8,38	7,73	0,63	0,09	0,63	8,06	8,31	7,89	0,63	0,09	0,62
Dégoût	8,45	8,75	8,13	0,75	0,06	0,74	8,45	8,23	8,61	0,73	-0,06	0,72
Hostilité envers soi	10,16	10,94	9,33	0,16	0,26	0,16	10,16	10,38	10,00	0,85	0,04	0,84
Honte	11,71	12,12	11,27	0,53	0,11	0,53	11,71	11,54	11,83	0,70	-0,07	0,69
Tristesse	11,65	12,06	11,20	0,54	0,11	0,54	11,65	11,85	11,50	1	-0,003	0,98
Surprise	8,39	9,00	7,73	0,22	0,23	0,22	8,39	8,69	8,17	0,59	0,09	0,59
Mépris	5,68	5,69	5,67	0,94	0,02	0,92	5,68	5,46	5,83	0,50	-0,13	0,50
Intérêt	8,52	8,31	8,73	0,72	-0,06	0,71	8,52	8,92	8,22	0,48	0,13	0,47
Peur	10,42	10,81	10,00	0,84	0,04	0,83	10,42	10,31	10,50	0,92	-0,02	0,90
Colère	10,39	10,44	10,33	0,96	0,01	0,95	10,39	9,85	10,78	0,52	-0,12	0,51

Tableau 2 : Analyses statistiques des groupes « TSPT+ » et « TSPT -» à T1

	T1				
	TSPT + à T1 (N=19)	TSPT - à T1 (N=12)	p	Coef de corrélation (r)	p
Sexe (%)			0,53	0,11	0,54
• Garçon	3 (15,8)	3 (25)			
• Fille	16 (84,2)	9 (75)			
Age (moyenne)	13,05	12,67	0,98	0,007	0,96
HAV + à T1 (%)	9 (47,4)	4 (33,3)	0,44	0,14	0,45
Psychose à T1 (%)	4 (21,5)	0	0,09	0,30	0,09
Diagnostic psychiatrique (DSM5) (%)					
Dépression	15 (78,9)	5 (41,6)	<0,05*	0,38	0,03*
Dysrégulation émotionnelle	4 (21,05)	1 (8,3)	0,35	0,17	0,36
Trouble panique	11 (57,9)	2 (16,6)	0,03*	0,40	0,02*
Agoraphobie	10 (52,6)	3 (25)	0,13	0,27	0,13
Anxiété de séparation	2 (10,5)	0	0,24	0,20	0,26
Anxiété sociale	10 (52,6)	2 (16,6)	0,06	0,36	0,04*
Trouble phobique	1 (5,3)	0	0,42	0,14	0,44
Phobies spécifiques	0	1 (8,3)	0,20	-0,23	0,21
Trouble obsessionnel compulsif	3 (15,8)	1 (8,3)	0,54	0,10	0,56
Anxiété généralisée	14 (73,7)	10 (83,3)	0,53	-0,11	0,55
Tics	13 (68,4)	3 (25)	0,03*	0,42	0,02*
TDAH	1 (5,3)	1 (8,3)	0,73	-0,06	0,74
Trouble opposition provocation	1 (5,3)	0	0,41	0,14	0,44
Trouble des conduites	3 (15,8)	0	0,14	0,26	0,16
Trouble des conduites alimentaires	0	0	0	0	0
BAVQ-R (moyenne)					
Omnipotence	6,58	14,50	0,01*	-0,46	< 0,01*
Bienveillance	2,37	7,83	0,01*	-0,44	0,01*
Malveillance	7,16	11,08	0,24	-0,21	0,24
Résistance émotionnelle	5,26	8,67	0,20	-0,23	0,19
Résistance comportementale	6,05	13,08	<0,05*	-0,36	0,04*
Engagement émotionnel	1,68	4	0,03*	-0,40	0,02*
Engagement comportemental	1,89	4	0,01*	-0,45	0,01*
Théorie de l'esprit (%)			0,36	-0,06	0,73
• Note normale	9 (47,4)	6 (50)			
• Note normale inférieure	7 (36,8)	2 (16,7)			
• Note anormale inférieure	3 (15,8)	4 (33,3)			
Reconnaissance des émotions (%)			0,20	-0,23	0,21
• Note normale	19 (100)	11 (91,7)			
• Note normale inférieure	0	1 (8,3)			
• Note anormale inférieure	0	0			
Reconnaissance joie			0,39	-0,008	0,96
• Note normale	11 (57,9)	6 (50)			
• Note normale inférieure	4 (21,05)	5 (41,7)			
• Note anormale inférieure	4 (21,05)	1 (8,3)			
Reconnaissance de la tristesse			0,92	0,04	0,82
• Note normale	10 (52,6)	7 (58,3)			
• Note normale inférieure	6 (31,6)	3 (25)			
• Note anormale inférieure	3 (15,8)	2 (16,7)			
Reconnaissance de la neutralité			0,60	0,16	0,38
• Note normale	11 (57,9)	9 (75)			
• Note normale inférieure	6 (31,6)	2 (16,7)			
• Note anormale inférieure	2 (10,5)	1 (8,3)			
Reconnaissance de la peur			0,76	-0,004	0,97
• Note normale	14 (73,7)	9 (75)			
• Note normale inférieure	3 (15,8)	1 (8,3)			
• Note anormale inférieure	2 (10,5)	2 (16,7)			

Reconnaissance de la colère			0,56	0,17	0,34
• Note normale	13 (68,4)	10 (83,3)			
• Note normale inférieure	5 (26,3)	2 (16,7)			
• Note anormale inférieure	1 (5,2)	0			
Reconnaissance du dégoût			0,99	0,05	0,76
• Note normale	13 (68,4)	9 (75)			
• Note normale inférieure	5 (26,3)	2 (16,7)			
• Note anormale inférieure	1 (5,2)	1 (8,3)			
EED IV (moyenne)					
Culpabilité	9,21	8,58	0,46	0,14	0,46
Timidité	11,16	9,08	0,13	0,28	0,13
Joie	7,32	9,25	0,20	-0,23	0,20
Dégoût	9,79	6,33	< 0,01*	0,51	< 0,01*
Hostilité envers soi	11,16	8,58	0,12	0,29	0,12
Honte	12,47	10,50	0,07	0,33	0,07
Tristesse	12,89	9,67	0,09	0,31	0,09
Surprise	8,68	7,92	0,25	0,21	0,25
Mépris	5,79	5,50	0,85	0,03	0,84
Intérêt	9,26	7,33	0,09	0,30	0,09
Peur	12,11	7,75	< 0,01*	0,58	< 0,001*
Colère	11,89	8,00	< 0,01*	0,55	< 0,001*

Tableau 3 : Analyses statistiques des groupes « Psychose+ » et « Psychose - » à T0 et T1

	Psychose + à T1 (N=4)	Psychose - à T1 (N=27)	p	Coef de corrélation (r)	p
A T0					
Sexe (%)			0,09	-0,30	0,10
• Garçon	2 (50)	4 (14,8)			
• Fille	2 (50)	23 (85,2)			
Age (moyenne)	13	12,89	0,97	-0,01	0,95
HAV + (%)	3 (75)	13 (48,1)	0,32	0,18	0,33
TSPT + (%)	4 (100)	27 (100)	1	0	0
Diagnostic psychiatrique (DSM5) (%)					
Dépression	3 (75)	22 (81,5)	0,76	-0,05	0,76
Dysrégulation émotionnelle	1 (25)	5 (18,5)	0,76	0,05	0,76
Trouble panique	1 (25)	17 (63)	0,15	-0,26	0,16
Agoraphobie	1 (25)	10 (37)	0,64	-0,08	0,65
Anxiété de séparation	1 (25)	3 (11,1)	0,44	0,14	0,45
Anxiété sociale	1 (25)	16 (59,2)	0,20	-0,23	0,21
Trouble phobique	0	0	0	0	0
Phobies spécifiques	0	1 (3,7)	0,70	-0,07	0,70
Trouble obsessionnel compulsif	2 (50)	4 (14,8)	0,09	0,29	0,10
Anxiété généralisée	3 (75)	21 (77,7)	0,90	-0,02	0,90
Tics	3 (75)	9 (33,3)	0,11	0,28	0,11
TDAH	1 (25)	2 (7,4)	0,27	0,20	0,28
Trouble opposition provocation	2 (50)	3 (11,1)	0,11	0,35	0,05*
Trouble des conduites	3 (75)	1 (3,7)	< 0,01*	0,70	< 0,01*
Trouble des conduites alimentaires	0	3 (11,1)	1	-0,13	0,50
BAVQ-R (moyenne)					
Omnipotence	13	9,15	0,68	0,08	0,66
Bienveillance	4,75	4,44	0,63	0,09	0,62
Malveillance	14,50	7,81	0,21	0,23	0,20
Résistance émotionnelle	10,75	5,96	0,21	0,23	0,20
Résistance comportementale	13,75	8,04	0,24	0,22	0,24
Engagement émotionnel	3	2,52	0,60	0,10	0,60
Engagement comportemental	3	2,67	0,82	0,05	0,80
Théorie de l'esprit (%)					
• Note normale	1 (25)	14 (51,8)			
• Note normale inférieure	3 (75)	6 (22,2)			
• Note anormale inférieure	0	7 (25,9)			
Reconnaissance des émotions (%)					
• Note normale	4 (100)	26 (96,3)			
• Note normale inférieure	0	1 (3,7)			
• Note anormale inférieure	0	0			
Reconnaissance joie			0,39	-0,09	0,60
• Note normale	3 (75)	14 (51,8)			
• Note normale inférieure	0	9 (33,3)			
• Note anormale inférieure	1 (25)	4 (14,8)			
Reconnaissance de la tristesse			0,15	-0,33	0,06
• Note normale	4 (100)	13 (48,1)			
• Note normale inférieure	0	9 (33,3)			
• Note anormale inférieure	0	5 (18,5)			
Reconnaissance de la neutralité			0,77	-0,10	0,57
• Note normale	3 (75)	17 (63)			
• Note normale inférieure	1 (25)	7 (25,9)			
• Note anormale inférieure	0	3 (11,1)			
Reconnaissance de la peur			0,45	-0,22	0,22
• Note normale	4 (100)	19 (70,4)			
• Note normale inférieure	0	4 (14,8)			

• Note anormale inférieure	0	4 (14,8)			
Reconnaissance de la colère			0,36	0,20	0,29
• Note normale	2 (50)	21 (77,7)			
• Note normale inférieure	2 (50)	5 (18,5)			
• Note anormale inférieure	0	1 (3,7)			
Reconnaissance du dégoût			0,39	-0,24	0,19
• Note normale	4 (100)	18 (66,7)			
• Note normale inférieure	0	7 (25,9)			
• Note anormale inférieure	0	2 (7,4)			
EED IV (moyenne)					
Culpabilité	10	8,81	0,40	0,16	0,40
Timidité	7	10,85	0,06	-0,34	0,06
Joie	8,75	7,96	0,55	0,11	0,54
Dégoût	8,50	8,44	0,97	-0,01	0,95
Hostilité envers soi	11,25	10,00	0,61	0,10	0,60
Honte	11,50	11,74	0,61	-0,10	0,60
Tristesse	11,50	11,67	0,97	-0,01	0,95
Surprise	8,25	8,41	0,86	-0,03	0,8
Mépris	6,75	5,52	0,45	0,15	0,43
Intérêt	10,25	8,26	0,44	0,23	0,22
Peur	11,50	10,26	0,48	0,13	0,47
Colère	11,25	10,26	0,61	0,10	0,60
A T1					
HAV + (%)	4 (100)	9 (33,3)	0,02*	0,45	0,01*
TSPT + (%)	4 (100)	15 (55,6)	0,09	0,30	0,09
Diagnostic psychiatrique (DSM5) (%)					
Dépression	4 (100)	16 (59,2)	0,11	0,28	0,12
Dysrégulation émotionnelle	2 (50)	3 (11,1)	0,11	0,35	0,05*
Trouble panique	3 (75)	10 (37)	0,15	0,26	0,16
Agoraphobie	2 (50)	11 (40,7)	0,72	0,06	0,73
Anxiété de séparation	0	2 (7,4)	0,57	-0,10	0,59
Anxiété sociale	1 (25)	11 (40,7)	0,55	-0,10	0,56
Trouble phobique	0	1 (3,7)	0,70	-0,07	0,70
Phobies spécifiques	0	1 (3,7)	0,70	-0,07	0,70
Trouble obsessionnel compulsif	2 (50)	2 (7,4)	0,07	0,43	0,02*
Anxiété généralisée	3 (75)	21 (77,7)	0,90	-0,02	0,90
Tics	3 (75)	13 (48,1)	0,32	0,18	0,33
TDAH	0	2 (7,4)	0,57	-0,10	0,57
Trouble opposition provocation	1 (25)	0	0,13	0,47	< 0,01*
Trouble des conduites	3 (75)	1 (3,7)	0,35	0,20	0,28
Trouble des conduites alimentaires	0	0	0	0	0

V. Du PROJET 1 vers le PROJET 2

Les travaux de recherche réalisés autour des HAV de l'enfant et de l'adolescent avec TSPT cherchaient à mettre en évidence, dans deux études prospectives longitudinales d'une durée de 6 mois, les marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale impliqués dans l'évolution des symptômes post traumatiques et hallucinatoires ainsi que l'évolution vers un trouble psychotique. Les résultats de ces travaux montrent que les cognitions émotionnelles sont significativement associées à l'évolution de la clinique lors de la réévaluation des sujets inclus à 6 mois. Des émotions négatives telles que la tristesse, la peur et la colère, dans une population pédiatrique générale, mais aussi la culpabilité, dans une population pédiatrique clinique TSPT, sont significativement associées aux HAV présentes lors la réévaluation des patients à 6 mois. Ces HAV ont un contenu négatif avec des voix décrites comme omnipotentes et malveillantes. Ces émotions négatives participent également à la persistance du diagnostic de TSPT, voire à l'évolution vers des troubles associés de dépression, troubles anxieux et trouble psychotique.

Ces premiers travaux nous ont permis d'évaluer l'impact psychique d'un trouble de perception (HAV en population pédiatrique) dans un contexte traumatique. Nos résultats rapportent que l'atteinte des cognitions sensorielle et émotionnelle semblent non seulement favoriser le maintien des troubles de perception mais également participer à l'évolution vers des troubles psychiatriques associées au psycho traumatisme.

Le projet 2 a été réalisé au sein d'une population générale adulte présentant un trouble olfactif persistant dans les suites du Covid 19. Cette étude était l'occasion à nouveau d'évaluer l'impact d'un trouble de perception sur l'évolution des atteintes sensorielle, émotionnelle et sociale du patient dans une étude longitudinale sur 6 mois. Dans cette étude, les marqueurs évalués étaient la qualité de vie, l'expérience hédonique et les dimensions anxieuse (dont le TSPT) et dépressive. Cette étude présentait des hypothèses cliniques communes à nos premiers travaux.

Le trouble de perception ici étudié, non plus auditif mais olfactif, est subit par le patient et difficilement pris en charge par les professionnels de santé. Lorsque nous avons réalisé cette étude en 2020, les recherches scientifiques concernant les troubles olfactifs dans le cadre du Covid 19 étaient encore en cours pour en comprendre les mécanismes physiopathologiques. Les descriptions cliniques de ces troubles olfactifs, dans la littérature scientifique comme en pratique auprès des patients de l'étude, rapportaient une variabilité de symptômes sur le plan quantitatif avec des anosmie totales et des hyposmies (perte partielle de l'odorat) et qualitatif avec des distorsions olfactives telles que des parosmies (perception désagréable d'odeur habituellement agréable) et des phantosmies aussi appelées hallucinations olfactives (perception d'une odeur en l'absence de toute stimulation olfactive) (Pellegrino et al. 2021). La littérature décrit, selon les études, une prévalence entre 47% et 23,5% de parosmie et entre 25% et 11,8% de phantosmie dans les suites d'une infection au Covid 19 (Ercoli et al. 2021; Ohla et al. 2022). De plus, en pratique clinique, nous retrouvons un décalage entre les plaintes de perception olfactives des patients et leurs résultats des patients au Sniffin' Sticks Test®, outil d'évaluation gold standard des troubles olfactifs (perception, discrimination et identification des odeurs) (Vandersteen, Payne, et al. 2021). Il nous a alors semblé intéressant de chercher à différencier l'atteinte « objective » (par le Sniffin' Sticks Test®) et l'atteinte « subjective » (par l'EVA) des capacités olfactives des patients sur les marqueurs étudiés. Ainsi, la diversité clinique du trouble de perception olfactive et la souffrance psychique réactionnelle à ce symptôme rapportée par les patients, permettant de mettre en lien nos deux travaux de recherche.

De plus, l'épidémie du Covid 19 a représenté un évènement traumatique (Schou et al. 2021; Heitzman 2020) de différentes façons et pour différents types de population : que ce soit par ses mesures de confinement (Mengin et al. 2020), l'impact auprès des professionnels de santé épuisés (Restauri et Sheridan 2020; Al Falasi et al. 2021) ou des survivants de la maladie (Kaseda et Levine 2020). Bien qu'il s'agisse d'une pandémie peu applicable aux critères du TSPT selon le DSM 5, les études montrent une hausse de ce diagnostic depuis le début du Covid 19 (Van Overmeire 2020). Le trouble olfactif fait partie des symptômes du Covid 19 (Butowt, Bilinska, et von Bartheld 2023; Karamali, Elliott, et Hopkins 2022; Stuck et al. 2023), le plus souvent décrite comme soudaine et indicatrice de l'infection (Waizel-Haiat et Waizel-Bucay 2021). Lors d'un évènement traumatique, l'atteinte du système de modulation sensorielle peut également concerner le système sensoriel olfaction (Wilkerson et al. 2018; Cortese et al. 2017). Cette atteinte sensorielle soudaine engendre alors une difficulté pour le sujet à identifier une potentielle menace (Harricharan, McKinnon, et Lanius 2021), majore ainsi l'état d'hypervigilance (Engel-Yeger, Palgy-Levin, et Lev-Wiesel 2013) qui entretient la réception de stimuli sensoriel olfactif biaisé (Da Silva Neves 2011). La perte de l'odorat est décrite comme facteur d'anxiété (Chen et al. 2021; X. Jiang et al. 2022) et retrouvée associée au diagnostic de dépression (Kohli et al. 2016a; Llana et al. 2023; Vaira et al. 2022). La littérature décrit les troubles olfactifs et particulièrement les parosmies persistantes comme des séquelles à long terme du Covid 19 courantes (Ohla et al. 2022) avec des répercussions sur la qualité de vie et le niveau d'anxiété des patients (Gary et al. 2023). Ainsi, l'atteinte soudaine des perceptions olfactives du sujet dans les suites du Covid 19 pouvait s'apparenter à un évènement traumatique justifiant également de rapprocher nos deux sujets d'étude.

Ainsi, le projet 1 et 2 permettent d'illustrer notre hypothèse d'étude selon laquelle un évènement traumatique déstabilise en « cascade » les cognitions sensorielles, émotionnelles et sociales de l'individu, et favorise l'évolution vers un TSPT, des troubles de perception sensorielles (évoluant vers des expériences hallucinatoires) et d'autres troubles psychiatriques associés.

VI. PROJET 2 : Impacts psychiques des troubles olfactifs persistants post-Covid 19

A. Article de recherche publié dans la revue *BMC Psychiatry* (février 2024)

Impact of post-COVID-19 olfactory disorders on quality of life, hedonic experiences and psychiatric dimensions in general population.

Louise-Emilie Dumas^{1*}, Clair Vandersteen², Victoria Metelkina-Fernandez³, Auriane Gros⁴, Philippe Auby¹, Florence Askenazy-Gittard¹

Author details :

1. Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (SUPEA), Hôpitaux Pédiatriques de Nice, Centre Hospitalier Universitaire-Lenval, Nice, France
2. CoBTeK-Lab, Université Côte d'Azur, Nice, France
3. Institut Universitaire de La Face Et du Cou (IUFC), ENT Department, Centre Hospitalier Universitaire, Nice, France
4. Service de Psychiatrie, Centre Hospitalier Universitaire, Nice, France
5. Département d'Orthophonie (DON), Université Côte d'Azur, Nice, France

1. Abstract

Background and Objective: Olfactory disorders in COVID-19 impact quality of life and may lead to psychological impairments. Prevalence ranges from 8% to 85%, persisting in about 30% of cases. This study aimed to evaluate the 6-month post-COVID-19 impact on quality of life, hedonic experiences, anxiety and depression due to olfactory disorders. Additionally, it sought to compare psychophysical tests and self-perceived olfactory evaluations.

Methods: A prospective, longitudinal study was conducted over baseline (T0) and 6 months (T1) on individuals with persistent olfactory disorders post-COVID-19 for more than 6 weeks. Psychophysical tests employed the Sniffin' Sticks Test[®] (TDI score), and self-perceived olfactory evaluation used a Visual Analogue Scale. Quality of life was assessed with an Olfactive Disorder Questionnaire and the French version of the Quality of Life and Diet Questionnaire. Hedonic experiences were gauged using the Snaith-Hamilton Pleasure Scale, while anxiety and depression dimensions were measured by The State-Trait Anxiety Inventory, The Post Traumatic Stress Checklist Scale, and Hamilton Rating Scale for Depression. Participants were classified into the "normosmic group" (NG) and the "olfactory disorders group" (ODG) at T0 and T1 based on the TDI score.

Results: Were included 56 participants (58.93% women, 41.07% men) with a mean age of 39.04 years and a mean duration of post-COVID-19 olfactory disorders of 5.32 months. At T1, ODG had a significantly lower quality of life and hedonic experiences than NG. No significant differences in anxiety and depression dimensions were observed between groups. At T0, psychophysical tests and self-

perceived olfactory evaluations were significantly correlated with quality of life and hedonic experiences in both groups. At T1, self-perceived olfactory evaluation in NG correlated significantly with quality of life, hedonic experiences, anxiety and depression dimensions, whereas ODG only correlated with hedonic experiences.

Conclusion: Individuals with persistent post-COVID-19 olfactory disorders after six months demonstrated compromised quality of life and hedonic experiences. Self-perceived olfactory evaluation played a more significant role in influencing quality of life and the dimension of anxiety and depression than the psychophysical presence of olfactory disorders. These findings emphasize the importance of considering patients' perceptions to comprehensively assess the impact of olfactory disorders on their well-being.

Keywords : olfactory disorders, odor perception, Covid-19, psychiatric, psychopathology, emotion, cognition, hedonic experiences (8 words)

ClinicalTrials.gov number (ID: NCT04799977).

2. Introduction

The SARS-CoV-2 coronavirus, responsible for COVID-19, has had a global impact on the population, resulting in various acute and chronic symptoms (Organisation Mondiale de la Santé 2021). Among these symptoms, olfactory disorders have been reported, with a highly variable prevalence ranging from 8% to 85%. This variability can be attributed to factors such as age, race, gender, vaccination status, smoking habits, genetic factors, time since the onset of infection, comorbidities, and specific COVID-19 variants (Brandão Neto et al. 2021; Costa et al. 2020; Carrillo-Larco et Altez-Fernandez 2020). Moein et al. discovered that, while 61% of the 82 study participants had recovered their sense of smell within 7–8 weeks after the onset of COVID-19, the remaining 39% continued to experience olfactory disorders (Moein et al. 2020). Additional data from the literature also reveals that olfactory disturbances persist in 25-30% of COVID-19 cases (Doty 2022) and remain stable for 1-6 months (Jafar et al. 2021). In a study involving 268 COVID-19 patients, 21.9% reported that their olfactory function had not returned to normal even one year after the initial diagnosis (Boscolo-Rizzo et al. 2022).

Olfactory disorders (OD), defined as the reduced or distorted ability to smell during sniffing (orthonasal olfaction) or eating (retronasal olfaction) (Whitcroft et Hummel 2020), are associated with various adverse effects on the quality of life. Regardless of their underlying cause, olfactory disorders result in diminished food enjoyment, compromised safety and hazard awareness, challenges in maintaining personal hygiene, occupational limitations, and social isolation. Additionally, they can lead to psychological issues such as insomnia, anxiety, and depression, as well as cognitive impairments affecting frontoparietal cognitive functions and increasing the risk of neurodegenerative diseases (Valsamidis et al. 2020b; Ahmedy et al. 2020; Hosp et al. 2021; Marin et al. 2018).

Research has consistently shown higher levels of depression and anxiety among individuals with olfactory impairment, often resulting in social withdrawal (10,14). Furthermore, studies have established a correlation between the severity of olfactory disorders and the intensity of depressive symptoms (Kohli et al. 2016b). The literature also reports that olfactory disorders during the acute

phase of COVID-19 infection are linked to cognitive deficits and psychiatric disturbances (Llana et al. 2023).

In our study, we initiated the assessment of patients during the COVID-19 pandemic in 2020. Early on, we formulated a hypothesis that individuals experiencing post-COVID-19 olfactory complaints might be linked to a decline in their quality of life and exhibit psychiatric symptoms. Our observations align with the experiences shared by patients and have been subsequently described in the literature. Patients have reported experiencing a general sense of mental fatigue, a loss of enjoyment in the taste of food and in social interactions during mealtimes, a lack of comforting scents, and, in some cases, aversion to unpleasant and distorted odors (Doty 2022; Schou et al. 2021; Coelho et al. 2021; Tan et al. 2022; Liao et al. 2023; Rass et al. 2023). Based on our findings and the existing literature, we propose that olfactory disorders may contribute to the development of psychiatric symptoms.

The main objective of this study is to evaluate the impact at 6 months of the post COVID-19 olfactory disorders on several criteria: quality of life, hedonic experiences and dimensions of anxiety and depression dimensions in the general population. The second objective is to compare psychophysical tests and self-perceived olfactory evaluation of olfactory disorders using these same criteria.

3. Materials and methods

Study design/setting

This prospective longitudinal open-label cohort study, spanning a duration of six months, was conducted by a scientific consortium consisting of a multidisciplinary team of researchers and healthcare professionals, including psychiatrists, ENT specialists, infectious disease specialists, and speech therapists, among others. The study took place at the Nice University Hospital, running from October 2020 to October 2021.

Participants

The study included adult participants who had previously contracted COVID-19 and were experiencing persistent olfactory disorders for a duration exceeding six weeks. Most of the patients either referred themselves or were referred by general practitioners. The initial confirmation of COVID-19 infection was obtained through RT-PCR testing, followed by secondary confirmation through serology. Patients were included in the study when they reported ongoing olfactory disorders six weeks after the resolution of COVID-19 symptoms. Exclusion criteria for the study were: pre-existing hyposmia or anosmia prior to contracting COVID-19, a history of sinus or cranial neoplasia, prior sinus or cranial radiotherapy, a neurodegenerative disease diagnosis, or a history of post-viral hyposmia or anosmia that had subsequently recovered.

Assessment

Olfactory disorder assessment

Studies concerning post-COVID-19 olfactory disorders list the different methods of measuring olfactory disorders (Thomas Hummel et al. 2023; Trecca et al. 2022). In this study, the aim is to compare the methods of psychophysical tests and self-perceived olfactory evaluation. The psychophysical tests of olfactory dysfunctions of the study participants were assessed using the "Sniffin' Sticks Test[®]" (Rumeau, Nguyen, et Jankowski 2016). This psychophysical olfactory tests determines: the olfactory

threshold level (T), olfactory discrimination abilities (D) and olfactory identification (I) in the form of an overall TDI score (T. Hummel et al. 1997; T Hummel et al. 2001). The diagnosis of olfactory disorders is retained at a score ≤ 30.5 and thus includes anosmic and hyposmic disorders.

A visual analogue scale (VAS) was used to assess self-perceived olfactory evaluation of olfactory disorders. Patients indicated a score measuring the intensity of olfactory disturbances since COVID-19 infection: 0% when they smelled nothing and 100% when they smelled like before COVID-19. The literature reports that the VAS in post-COVID-19 olfactory disorders is a reliable diagnostic tool, simple and quick to apply (Zarachi et al. 2023; De Sousa Machado et al. 2023) as well as strong statistical power (Heller, Manuguerra, et Chow 2016).

Quality of life assessment

The Olfactive Disorder Questionnaire (QOD) is a validated quality of life questionnaire centered on the consequences of a loss of smell and taste, in particular in a post-viral situation, such as the pleasure of sharing a meal, of creating social interactions or of forming intimate ties with others (Brämerson, Nordin, et Bende 2007). A short version (QODC) was proposed in 7 most relevant questions concerning the social aspect, diet, anxiety as well as boredom following olfactory loss (Mattos et al. 2019). It was validated in French (Han et al. 2021; Leclercq et al. 2021). The responses are rated from 0 to 3 according to their importance for a total score ranging from 0 to 21 (21 reflecting no alteration in the quality of life related to olfaction).

The French quality of life and diet questionnaire (QV-AF) is validated in French and enables to assess the quality of life in adults, in particular the relationship to food (Paineau et al. 2007). The QV-AF questionnaire contains four subscales measuring quality of life in relation to food: pleasure, relationship, psychology, physical condition. The maximum total score is 100 per subscale and the maximum score on the questionnaire is 400, corresponding to the best possible quality of life.

Hedonic experiences

The Snaith-Hamilton Pleasure Scale (Shaps) is the most commonly used in the measurement of anhedonia (Snaith et al. 1995). This is a 14-item self-administered questionnaire designed to assess the patient's hedonic capacity in different circumstances of daily life. It is validated and translated into French (Loas et al. 1997) and covers four domains of hedonic experience: interests/hobbies, social interaction, sensory experience, and food/drink. A score of 3 or more indicates a significant reduction in hedonic capacity and appears to have discriminant value between controls and clinically depressed patients.

Psychiatric assessments

The State-Trait Anxiety Inventory (STAI) is a psychological inventory consisting of 40 self-report items on a 4-point Likert scale (C. Spielberger et al. 1983), translated and validated in French (Gauthier et Bouchard 1993). The STAI measures two types of anxiety: state anxiety and trait anxiety. Higher scores are positively correlated with higher levels of anxiety. Each score can therefore vary from 20 to 80 with an anxiety standard: "very high" when the threshold is > 65 ; "high" between 56 and 65; "average" between 46 and 55; "weak" between 36 and 45 and "very low" for a score $< \text{or} = 35$.

The Post Traumatic Stress Checklist Scale (PCL-5) is a self-report measuring the 20 symptoms of post-traumatic stress disorder (PTSD) from the DSM-5. The objectives of the PCL-5 are multiple: to screen people with PTSD or to monitor the evolution of symptoms during and after treatment. The PCL-5 scale is validated and translated into French (Blevins et al. 2015; Ashbaugh et al. 2016). The questionnaire

includes 20 items on a 5-point Likert scale and a threshold of 33 is proposed for screening for post-traumatic stress disorder (PTSD).

Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS) (Hamilton 1960), translated into French (Guelfi 1996), is used to assess the severity and evolution of a patient's depressive state during a structured interview. This is a hetero-questionnaire consisting of 17 items completed by the examiner during the interview. The higher the score, the more severe the depression: from 10 to 13: depressive symptoms are mild; from 14 to 17: depressive symptoms are mild to moderate; above 18: depressive symptoms are moderate to severe.

Study Procedures

Patients meeting the inclusion criteria underwent two separate and consecutive consultations with an ENT specialist and a psychiatrist. During the ENT specialist's consultation at T0, the assessment of olfactory disorder was conducted using the "Sniffin' Sticks Test®" (TDI), the Visual Analog Scale (VAS), and the evaluation of quality of life using the QODC questionnaire. In addition to these assessments, patients received information about their health status and were provided with recommendations for olfactory disorder rehabilitation.

The psychiatrist's consultation at T0 focused on evaluating quality of life using the QV-AF questionnaire and assessing psychiatric dimensions using the STAI (State-Trait Anxiety Inventory), PCL-5 (Posttraumatic Stress Disorder Checklist-5), SHAPS (Snaith-Hamilton Pleasure Scale), and HDRS (Hamilton Depression Rating Scale). During this consultation, psychiatric disorders could be diagnosed, initially through the results of the scales and subsequently through clinical judgment. Patients diagnosed with psychiatric disorders were informed and referred to a therapist for treatment.

Six months later at T1, all participants in the study were contacted for a follow-up assessment, which was conducted by the ENT specialist and psychiatrist using the same assessment methods as in the initial T0 evaluation. At both T0 and T1, participants were categorized into the "normosmic" group (NG) if their TDI score > 30.5 , or into the "olfactory disorder" group (ODG) if their TDI score ≤ 30.5 .

Statistical analysis

The ENT specialist and psychiatrist directly enter the data into the database during the evaluations. The hypothesis is that post-COVID-19 olfactory disorders impair quality of life and hedonic experiences and lead to symptoms of anxiety and depression dimensions. Statistical analyses were performed using R software.

Differences in NG and ODG were assessed at T0 and T1 in independent samples. Given that the data did not follow a normal distribution, Wilcoxon's test was used to compare the means of the NG and ODG. We retained a significant difference between the two populations with $p < 0.05$. Correlation test (ρ) (with spearman method) measured correlation between psychophysical tests (TDI) and self-perceived olfactory evaluation (VAS) of olfactory disorder and quality of life, hedonic experiences, anxiety and depression dimensions in each group (NG and ODG).

4. Results

At T0, 56 patients were recruited, a majority of them being women, i.e 33 (58.93%) vs 23 men (41.07%). At T1, 36 patients were reassessed, 21 women (58.33%) and 15 men (41.66%). The average age of participants was 39.04 years (+/- 13.33). They presented post-COVID-19 olfactory disorders for an

average of 5.32 (+/- 3.03) months. At T0, there were 14 patients in NG (TDI > 30.5) and 42 patients in ODG. At T1, there were 23 patients in NG and 13 patients in ODG. We lost to follow-up 20 patients between T0 and T1 (36% included at T0) (figure 1).

Difference between the normosmic and olfactory disorder groups (table 1)

At T0, there was no significant difference between two groups for quality of life, hedonic experiences, anxiety and depression dimensions. At T1, ODG had a significantly lower quality of life with QODC ($p < 0.05$) and QV-AF ($p = 0.023$) and more particularly in subscales "Food/pleasure" ($p = 0.011$) and "Food/psychology" ($p = 0.012$). ODG had also a significantly lower hedonic experience with Shaps than NG ($p < 0.05$). But there was no significant difference between the two groups regarding anxiety and depression dimensions.

Correlations between psychophysical tests and self-perceived olfactory evaluation of olfactory disorder (table 2)

At T0, the psychophysical tests (TDI) and self-perceived olfactory evaluation (VAS) of ODG were significantly correlated with: quality of life (QODC) ($\rho = 0.367$, $p = 0.016$ for TDI and $\rho = 0.369$, $p = 0.016$ for VAS) and hedonic experiences (Shaps) ($\rho = -0.354$, $p = 0.021$ for TDI and $\rho = -0.416$, $p = 0.006$ for VAS).

At T1, the psychophysical tests was not significantly correlated with quality of life, hedonic experiences, anxiety and depression dimensions in the two groups of patients. The self-perceived olfactory evaluation of NG patient was significantly correlated with quality of life (QODC: $\rho = 0.520$, $p = 0.01$ and QV-AF: $\rho = 0.546$, $p = 0.006$), hedonic experience (Shaps: $\rho = -0.713$, $p = 0.0001$), PTSD (PCL-5: $\rho = -0.534$, $p = 0.008$) and depression (HDRS: $\rho = -0.544$, $p = 0.007$). The self-perceived olfactory evaluation of ODG was only significantly correlated with the hedonic experience (Shaps: $\rho = -0.608$, $p = 0.027$).

5. Discussion

This study aimed to assess the impact of post-COVID-19 olfactory disorders on the general population six months after infection. The findings revealed a significant difference between the group with olfactory disorders (ODG) and the normosmic group (NG) in terms of quality of life and hedonic experiences. However, no significant differences were observed in anxiety and depression dimensions.

In the NG, self-perceived olfactory evaluations were correlated with quality of life, hedonic experiences, and anxio-depressive dimensions. In the ODG, self-perceived olfactory evaluations were only correlated with hedonic experiences.

At both T0 and T1, there were significant differences between the NG and ODG in the TDI score ($p < 0.05$) and the VAS score ($p = 0.04$), affirming the appropriateness of the chosen tools for measuring olfactory disorders.

The significant differences observed between NG and ODG at 6 months in terms of quality of life and hedonic experiences align with findings in the literature (Otte et al. 2023; Winter et al. 2023). For instance, an online survey involving 322 COVID-19 positive individuals who had experienced a loss of smell or taste reported 87% reduced enjoyment of food, 56% decreased enjoyment of life in general, and 55% loss of appetite (Coelho et al. 2021).

However, the study did not yield significant results regarding anxiety and depressive dimensions, which were not consistent with the initial hypothesis and the existing literature. This discrepancy could potentially be attributed to methodological factors. Schou et al. conducted a systematic review that included 66 studies (selected from a total of 1725 studies) and reported a higher prevalence of anxiety and/or depression (61%), fatigue (48%), cognitive deficits (41%), sleep disturbances (35%), and symptoms of post-traumatic stress disorder (30%) (Schou et al. 2021). This systematic review also highlighted the methodological variability across these studies, including variations in study instruments and the timing of follow-up examinations (Schou et al. 2021). In our study, it is possible to hypothesize that a reassessment of the patients after 6 months might have revealed significant results for the anxious and depressive dimensions, aligning with the literature (Doty 2022; Moein et al. 2020; Schou et al. 2021; Coelho et al. 2021). Although our results did not reach statistical significance, there was a notable trend towards worsening scores at 6 months in both groups, suggesting potential emerging issues in these dimensions.

The statistical comparison of the groups was carried out between the NG and ODG groups at T0 and T1. But it was difficult to compare the same group (NG or ODG) between T0 and T1, because between T0 and T1, the number of patients in each of these groups are different (from 14 patients at T0 to 23 patients at T1 in NG; from 42 patients at T0 in ODG to 13 patients at T1 in ODG). However, we can only observe a trend in the evolution of the results between T0 and T1 for the same group. In the ODG, all indicators have a statistical tendency to decreased at T1 except the T score (olfactory perception) and the VAS. The link between the T score and the EVA is consistent since it is the measurement of olfactory perception by psychophysical tests (TDI score) or by self-perceived olfactory evaluation (EVA). But the worsening of the TDI total score and scores D (olfactory discrimination) and I (olfactory identification) seems to follow the decrease in quality of life indicators. We can discuss idea that a lack of olfactory recovery (TDI score) promotes a deterioration in quality of life over time. We could add that the appreciation of olfactory quality seems to have more impact on quality of life than perception alone. In the NG, the hedonic experience (Shaps) and anxious dimension (STAI-AE) scores would have a tendency to decrease, possibly due to the long-Covid impact on psychological health of individuals, regardless of any involvement dealing with sensory impairments.

The results of our study highlight the impact of self-perceived olfactory (by VAS) on quality of life, hedonic experience, anxious and depressive dimensions, in subjects without psychophysical impairment (by TDI score).

These results suggest the influence of the subjectivity of a sensory perception that is even more important than the perceptual disorder itself. Lechien and al. also found difference between psychophysical and self-perceived olfactory impairment in their study: among the patients who had an olfactory complaint, only a third had an psychophysical disorder in olfactory evaluation (Lechien et al. 2020). The literature proposed some explanation of this results by compared specificities in post-COVID 19 olfactory disorder to a cold (Doty 2022). During a cold, the loss of smell appears during or immediately after having contracted it, it is easily attributed to the nasal congestion felt and is reversible when this congestion disappears. (Akerlund, Bende, et Murphy 1995). In the case of COVID-19, the olfactory loss is not attributed to a perceived nasal blockage (Lechien et al. 2020) but considered as a novel perception (Doty 2022). This sensory loss without causal attribution is so unusual that several patients in our study have precise memories of when they became aware of the loss of their sense of smell. Since this sudden olfactory loss is not attributable to a physical mechanism felt by the patient, its duration cannot be predicted between a few weeks to several months (Jafar et al. 2021;

Boscolo-Rizzo et al. 2022). These uncertainties could cause an emotional impact that contributes to olfactory subjectivity.

The emotional impact of self-perceived sensory impairment in the NG contributes to the risk of progression towards anxiety and depressive disorders (Vaira et al. 2022). The systematic review by Schou et al. reported that COVID-19 was a risk factor for PTSD (Schou et al. 2021). Studies investigating olfactory impairment in populations with PTSD (veterans) (Cortese et al. 2017) report increased sensitivity to odors reminiscent of trauma (Wilkerson et al. 2018) and a disparity between self-perceived and psychophysical “sensitivity” to odors (Cortese et al. 2017). The literature supports too that reduced olfactory sensitivity accompanies depressive symptoms (Pollatos et al. 2007) and conversely, depressive symptomatology negatively impacts olfactory functioning (Pabel et al. 2018), which could thus be taken as a marker of depression (Croy et al. 2014). Thus the emotional impact would maintain the self-perceived olfactory impairment even if there is no longer any psychophysical olfactory disorder (Bochicchio et al. 2023).

Limitations

This study had several limitations that may have influenced the results. First of all, we note the small number of patients included in the study. This may have led to low statistical power of our results and explained some non-significant trends. We also retain a significant number of people lost to follow-up (36%) in this study. We can wonder about the reasons for leaving the study of patients who were not seen again at 6 months: was it a patient who had regained their sense of smell? Or on the contrary patients whose olfactory disorders would have worsened and/or too discouraged to continue the protocol? In any case, this may have had an impact on the results of the study. In addition, a significant number (N = 12) of ODG individuals at T0 became NG at T1: this may represent a selection bias and have an impact in the analysis of the results.

This study may also have confounding bias in unaccounted data. The medical and psychiatric histories of the patients included in the study were not taken into account in the protocol. We choose not to collect this data through the speech of the patients because we didn't use a systematic way starting from a medical file standardized for the study. In the context of Post-COVID Condition Study, as defined by WHO, study participants could benefit from multidisciplinary care adapted to their symptoms. We selected patients in ENT specialist consultations with an olfactory complaint, which is a particularly significant symptom of Post-COVID condition and disruptive to patients' quality of life. Other COVID-19-related symptoms that patients might have exhibited were not included in the data collection also due to the small sample size of the study. This may lead to a selection bias resulting in the difference between the two groups not being specifically linked to olfactory disorders. The data collected for the study made it possible to differentiate hyposmia, anosmia but also distorted olfaction. But due to the small size of the study sample and to keep group sizes statistically comparable, we grouped these symptoms in the ODG. This protocol is an ancillary study to research work focused on olfactory rehabilitation in post-COVID-19 olfactory disorders. During the evaluation period, the patients included in the study benefited from olfactory rehabilitation which they carried out alone at home, following the recommendations of the ENT specialist. The random observance of this rehabilitation on a small number of patients included and a large number of patients lost to follow-up did not make it possible to retain this variable as relevant. No correlation were found with quality of life, hedonic experience and anxious and depressive dimensions. Further studies with a larger number of patients are needed.

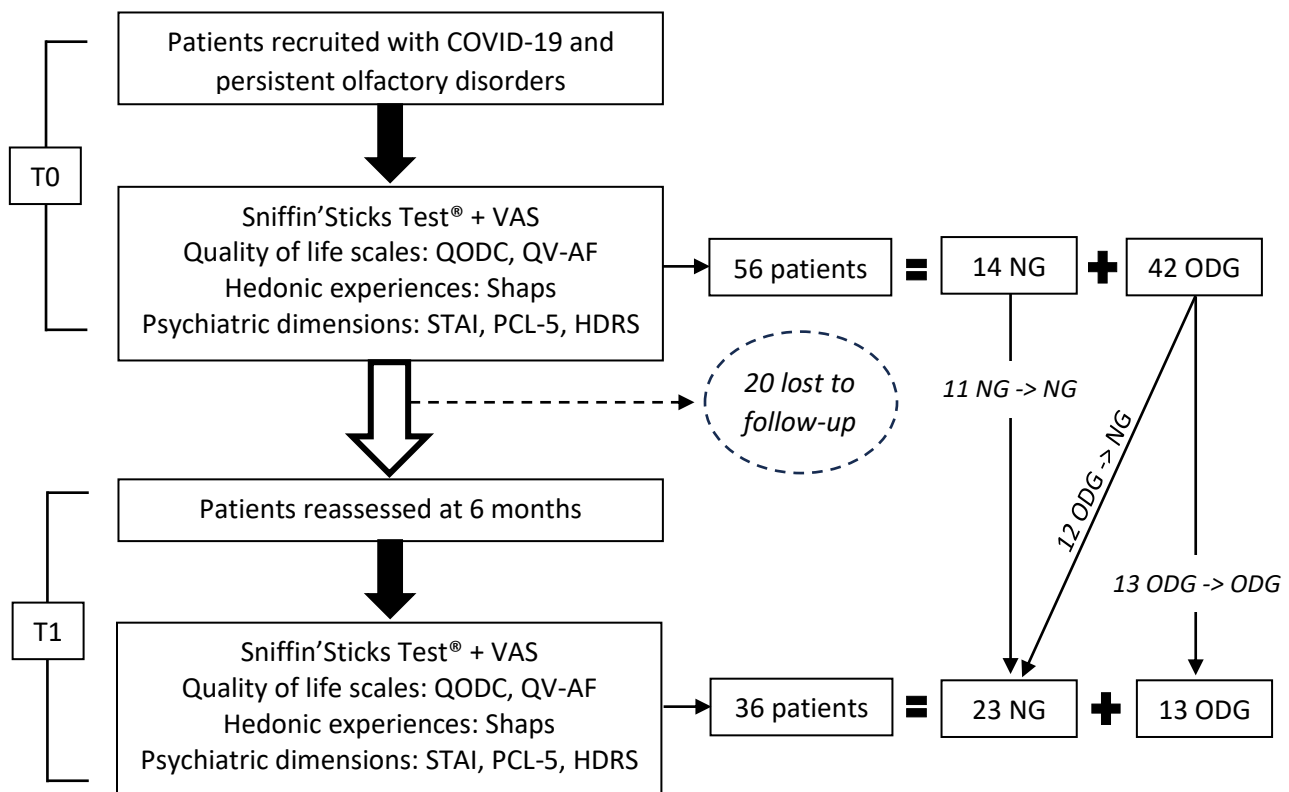
6. Conclusion

This study has revealed a significant difference between the group with post-COVID-19 olfactory disorders and the normosmic group in terms of quality of life and hedonic experiences at 6 months. Moreover, the findings of this study suggest that the subjectivity of sensory perception plays a crucial role, which may be even more significant than the perceptual disorder itself. In line with existing literature, these results underscore the importance of a multidisciplinary clinical reassessment and psychological support as part of targeted sensory therapies.

It would be valuable to continue this research and explore the hypothesis that self-perceived olfactory evaluation, the subjective assessment of olfactory disorders, could act as a trigger for traumatic sensory experiences that may contribute to anxiety and depressive disorders. This avenue of investigation may lead to a deeper understanding of the psychological and sensory aspects of post-COVID-19 olfactory disorders and inform the development of more effective interventions and therapies.

7. Tables and figures

Figure 1: Flow chart



-> : the number of participants moving from one group to another between T0 and T1

Table 1 : Descriptive analyses of the study populations with normosmic and with olfactory disorders.

Variables	T0				T1			
	Mean (SD) N=56	Normosmic (SD) N=14	Olfactory disorder (SD) N=42	p	Mean (SD) N=36	Normosmic (SD) N=23	Olfactory disorder (SD) N=13	p
Age (years)	39.07 (13.33)	35.14 (11.35)	40.38 (13.80)	0.225				
Duration of olfactory disorder (month)	5.32 (3.03)	5.43 (2.77)	5.28 (3.15)	0.724				
TDI	24.73 (8.96)	36.11 (2.33)	20.93 (6.85)	<0.05*	31.20 (10.49)	38.13 (3.51)	18.94 (6.59)	<0.05*
Threshold (T)	4.83 (4.09)	10.32 (3.38)	3.01 (2.27)	<0.05*	9.15 (5.24)	12.22 (3.57)	3.71 (2.57)	<0.05*
Discrimination (D)	10.32 (3.05)	12.79 (1.31)	9.5 (3.02)	<0.05*	11.39 (3.44)	13.22 (1.54)	8.15 (3.53)	<0.05*
Identification (I)	9.57 (3.98)	13.00 (1.84)	8.42 (3.84)	<0.05*	10.67 (3.52)	12.70 (1.96)	7.07 (2.69)	<0.05*
VAS	35.39 (26.44)	47.86 (25.85)	31.24 (25.59)	0.031*	59.97 (32.02)	71.87 (22.94)	38.92 (35.68)	<0.05*
QODC	11.21 (5.74)	12.71 (6.26)	10.71 (5.54)	0.267	13.14 (6.44)	15.96 (5.42)	8.15 (4.98)	<0.05*
QVAF	253.60 (98.48)	281.21 (105.04)	244.40 (95.73)	0.194	271.94 (116.46)	301.50 (108.93)	219.62 (114.72)	0.023*
Food/pleasure	75.49 (23.13)	77.90 (18.81)	74.68 (24.55)	0.797	78.40 (21.87)	86.43 (13.73)	64.19 (26.59)	0.011*
Food/relational	60.43 (35.72)	68.94 (33.69)	57.59 (36.31)	0.327	62.96 (40.16)	70.30 (39.02)	49.97 (40.32)	0.121
Food/psychology	50.97 (32.58)	63.41 (34.23)	46.81 (31.33)	0.086	60.47 (39.68)	71.39 (36.82)	41.15 (38.39)	0.012*
Food/physical conditions	66.25 (34.49)	70.96 (31.66)	64.68 (35.60)	0.541	70.74 (36.59)	74.64 (34.58)	63.83 (40.40)	0.601
SHAPS	2.68 (2.23)	2.14 (2.35)	2.86 (2.19)	0.222	2.89 (2.60)	1.35 (1.75)	4.23 (2.89)	<0.05*
STAI-AE	38.43 (12.84)	35.07 (14.41)	39.55 (12.25)	0.175	37.17 (14.12)	34.70 (13.67)	41.53 (14.36)	0.102
STAI-AT	42.20 (10.98)	38.71 (12.62)	43.36 (10.29)	0.127	42.42 (14.80)	40.26 (14.20)	46.23 (15.63)	0.269
PCL 5	15.36 (19.85)	13.36 (21.82)	16.02 (19.38)	0.509	13.64 (17.00)	10.57 (15.63)	19.07 (19.32)	0.171
HDRS	9.41 (7.41)	6.50 (5.00)	10.38 (7.87)	0.129	10.47 (7.05)	9.17 (6.92)	12.77 (6.94)	0.141

Table 2: Correlations of psychophysical tests (TDI) and self-perceived olfactory (VAS) olfactory evaluations

	T0							
	TDI Normosmic (N=14)		TDI Olfactory disorder (N=42)		VAS Normosmic (N=14)		VAS Olfactory disorder (N=42)	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
QODC	0.278	0.334	0.367	0.016*	0.467	0.091	0.369	0.016*
QVAF	0.219	0.451	0.122	0.439	0.253	0.381	0.178	0.258
<i>Food/pleasure</i>	-0.031	0.915	0.250	0.109	0.121	0.677	0.215	0.170
<i>Food/relational</i>	0.244	0.399	0.097	0.537	0.264	0.360	0.165	0.296
<i>Food/psychology</i>	0.174	0.546	0.162	0.303	0.205	0.481	0.238	0.128
<i>Food/physical conditions</i>	0.412	0.142	-0.022	0.887	0.112	0.701	-0.028	0.855
SHAPS	0.029	0.92	-0.354	0.021*	-0.068	0.817	-0.416	0.006*
STAI-AE	-0.121	0.678	-0.084	0.594	-0.090	0.758	-0.291	0.061
STAI-AT	0.019	0.946	-0.085	0.588	0.294	0.307	-0.020	0.898
PCL 5	0.141	0.628	0.251	0.107	-0.157	0.589	0.147	0.35
HDRS	0.022	0.939	-0.013	0.931	0.026	0.927	-0.157	0.318
	T1							
	TDI Normosmic (N=23)		TDI Olfactory disorder (N=13)		VAS Normosmic (N=23)		VAS Olfactory disorder (N=13)	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
QODC	-0.160	0.464	0.289	0.337	0.520	0.010*	0.163	0.593
QVAF	-0.371	0.080	0.123	0.687	0.546	0.006*	0.082	0.788
<i>Food/pleasure</i>	-0.076	0.730	-0.198	0.516	0.573	0.004*	-0.101	0.740
<i>Food/relational</i>	-0.366	0.085	0.105	0.732	0.433	0.038*	0.162	0.595
<i>Food/psychology</i>	-0.303	0.159	0.168	0.581	0.491	0.017*	-0.025	0.935
<i>Food/physical conditions</i>	-0.293	0.174	0.018	0.951	0.338	0.114	-0.017	0.955
SHAPS	-0.042	0.847	-0.318	0.289	-0.713	0.001*	-0.608	0.027*
STAI-AE	0.216	0.320	-0.046	0.879	-0.329	0.124	0.132	0.667
STAI-AT	0.403	0.056	0.132	0.666	-0.394	0.062	0.044	0.886
PCL 5	0.253	0.243	0.185	0.544	-0.534	0.008*	0.185	0.544
HDRS	0.332	0.121	-0.187	0.539	-0.544	0.007*	-0.377	0.202

8. Résultats complémentaires

L'article de recherche publié à partir de l'étude réalisée présente les résultats en comparant les groupes de patients « normosmique » et présentant un « trouble olfactif ». De cette façon, nos résultats mettent en évidence des différences significatives pour les marqueurs de qualité de vie et d'expérience hédonique (tableau 1). Cela signifie que les patients qui présentent un trouble olfactif sont significativement impactés au niveau de leur qualité de vie et dans leur capacité à éprouver du plaisir au quotidien.

Nous retrouvons également qu'à T0 les évaluations « objectives » (au "Sniffin' Sticks Test®") et les évaluations subjectives (à l'EVA) sont significativement corrélées aux mêmes marqueurs dans le groupe de patient avec un trouble olfactif (tableau 2). A T1, l'évaluation subjective des patients normosmiques est significativement corrélée à plus de marqueurs que l'évaluation subjective des patients avec un trouble olfactif, dont l'échelle du TSPT et de la dépression. Cela signifie que, malgré un "Sniffin' Sticks Test®" les déclarant sans trouble olfactif, les patients ressentent subjectivement une atteinte olfactive significativement corrélée à des symptômes de TSPT et de dépression. Ce décalage entre la perception objective et subjective de l'odorat associée à une plus grande détresse psychique n'est pas retrouvé chez les patients avec un trouble olfactif encore présent au "Sniffin' Sticks Test®" à T1.

A partir des données recueillies dans cette étude nous avons réalisé des analyses complémentaires en différenciant, au sein du groupe avec un trouble olfactif, les patients présentant une hyposmie et parosmie (« Hypo/Parosmique ») et les patients présentant une anosmie (« Anosmique »). Cette catégorisation diminue la taille des groupes de patients et entraîne des analyses statistiquement moins puissantes. Nous pouvons cependant discuter les résultats présentés en tableau 3 (tableau 3).

Les analyses réalisées montrent qu'à T0, les patients hypo/parosmiques présentent des corrélations significatives aux marqueurs de qualité de vie, d'expérience hédonique et d'anxiété que ne présentent pas les patients anosmiques. Ces résultats suggèrent ainsi que les cognitions émotionnelles sont plus impactées quand il existe une distorsion olfactive (quantitative et qualitative) plutôt qu'une perte totale de l'odorat (Gary et al. 2023; Ohla et al. 2022). Les cognitions sensorielles, altérées par l'infection du Covid 19, impactent les cognitions émotionnelles (A. Y. Shalev et al. 2000; Engel-Yeger, Palgy-Levin, et Lev-Wiesel 2013; Devine et al. 2020; Yochman et Pat-Horenczyk 2020; Joseph et al. 2021): les patients présentant une perception olfactive partiellement altérée majorent leur hypervigilance sensorielle, cherchant de façon récurrente à vérifier leur odorat, constatant son altération ce qui les atteint émotionnellement.

De plus, à T1 on retrouve à nouveau le décalage entre la perception objective et subjective de l'odorat associée à une plus grande détresse psychique (TSPT et dépression) chez les patients normosmiques au "Sniffin' Sticks Test®" (Lechien et al. 2020). Nous pouvons ici discuter l'idée qu'un patient ayant vécu l'évènement de la perte soudaine de l'odorat dans les suites d'une infection au Covid 19, garde la perception subjective d'un trouble sensoriel olfactif, comme une trace mnésique erronée, significativement associée à des symptômes de TSPT et de dépression (Kennedy, Kennerley, et Pearson 2013; Chris R. Brewin et Burgess 2014).

Tableau 3 : Tableau de corrélation entre évaluation objective ("Sniffin' Sticks Test®") et évaluation subjective (EVA) des troubles olfactifs

	T0						T1					
	EVA Normosmique (n=14)		EVA Hypo/Parosmique (n=30)		EVA Anosmique (n=12)		EVA Normosmique (n=23)		EVA Hypo/Parosmique (n=8)		EVA Anosmique (n=5)	
	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p	rho	p
QODC	0.467	0.091	0.452	0.012	- 0.094	0.770	0.520	0.010	0.156	0.711	- 0.051	0.934
QVAF	0.253	0.381	0.315	0.089	- 0.342	0.275	0.546	0.006	0.203	0.628	0	1
<i>Alimentation/plaisir</i>	0.121	0.677	0.192	0.308	0.318	0.313	0.573	0.004	0.131	0.755	- 0.5	0.45
<i>Alimentation/relationnel</i>	0.264	0.360	0.343	0.063	- 0.341	0.277	0.433	0.038	0.154	0.715	0.1	0.95
<i>Alimentation/psychologique</i>	0.205	0.481	0.323	0.081	- 0.005	0.986	0.491	0.017	0.098	0.817	- 0.4	0.516
<i>Alimentation/conditions physiques</i>	0.112	0.701	0.154	0.409	- 0.485	0.108	0.338	0.114	0	1	- 0.153	0.804
SHAPS	- 0.068	0.817	- 0.478	0.007	- 0.094	0.769	- 0.713	0.0001	- 0.666	0.070	- 0.666	0.218
STAI-AE	- 0.090	0.758	- 0.420	0.020	- 0.103	0.75	- 0.329	0.124	0.838	0.843	0.1	0.95
STAI-AT	0.294	0.307	- 0.187	0.322	0.420	0.173	- 0.394	0.062	- 0.083	0.843	0.1	0.95
PCL 5	- 0.157	0.589	- 0.134	0.477	0.531	0.075	- 0.534	0.008	- 0.319	0.440	0.872	0.053
HDRS	0.026	0.927	- 0.275	0.140	0.110	0.733	- 0.544	0.007	- 0.239	0.567	- 0.5	0.45
	TDI Normosmique (n=14)		TDI Hypo/Parosmique (n=30)		TDI Anosmique (n=12)		TDI Normosmique (n=23)		TDI HypoParosmique (n=8)		TDI Anosmique (n=5)	
QODC	0.278	0.334	0.403	0.027	0.124	0.700	- 0.160	0.464	0.259	0.535	0.615	0.269
QVAF	0.219	0.451	0.239	0.202	- 0.085	0.791	- 0.371	0.080	0.359	0.382	0.3	0.683
<i>Alimentation/plaisir</i>	- 0.031	0.915	0.161	0.394	0.410	0.185	- 0.076	0.730	0.227	0.587	- 0.4	0.516
<i>Alimentation/relationnel</i>	0.244	0.399	0.153	0.417	- 0.233	0.465	- 0.366	0.085	0.327	0.428	0.5	0.45
<i>Alimentation/psychologique</i>	0.174	0.546	0.347	0.059	- 0.005	0.986	- 0.303	0.159	0.196	0.641	0.1	0.95
<i>Alimentation/conditions physiques</i>	0.412	0.142	0.119	0.528	- 0.154	0.631	- 0.293	0.174	0.108	0.798	- 0.205	0.740
SHAPS	0.029	0.92	- 0.350	0.057	- 0.237	0.456	- 0.042	0.847	- 0.660	0.074	- 0.666	0.218
STAI-AE	- 0.121	0.678	- 0.224	0.232	- 0.227	0.476	0.216	0.320	0.023	0.955	- 0.5	0.45
STAI-AT	0.019	0.946	- 0.257	0.170	0.197	0.539	0.403	0.056	- 0.167	0.691	- 0.5	0.45
PCL 5	0.141	0.628	- 0.018	0.920	0.464	0.128	0.253	0.243	- 0.463	0.247	0.564	0.321
HDRS	0.022	0.939	- 0.130	0.490	0	1	0.332	0.121	- 0.335	0.416	- 0.4	0.516

VII. Discussion

A. Les résultats de nos travaux d'étude

L'ensemble des travaux que nous avons menés tentaient de répondre à la proposition d'une compréhension clinique en cascade du psycho traumatisme. Nous soutenions ici l'hypothèse qu'un évènement traumatique altère les cognitions sensorielle, émotionnelle et sociale (Da Silva Neves 2011) dans une boucle articulée avec l'environnement du sujet. Cette boucle, « effractée » par l'évènement traumatique, participe en « cascade » à la mauvaise évolution des symptômes du sujet dans un « continuum » existant entre psycho traumatisme et psychose (Whitfield et al. 2005; Filippo Varese et al. 2012; Levine et al. 2014; Wilker et al. 2015; T. M. Luhrmann 2017). Cette cascade jouerait un rôle dans l'évolution vers un TSPT, la présence de distorsions sensorielles et d'expériences hallucinatoires et vers les troubles psychiatriques associées et plus particulièrement le trouble psychotique.

Ces hypothèses de travail ont été expérimentées à partir de l'évaluation des marqueurs de cognitions sensorielles, émotionnelles et sociales dans deux sujets d'études des troubles de perception: les HAV chez l'enfant et l'adolescent avec TSPT et des distorsions olfactives séquellaires chez l'adulte dans les suites d'une infection au Covid 19. Ces deux sujets avaient en commun l'étude d'un trouble de perception sensorielle (l'hallucination acoustico-verbale dans l'un et la distorsion olfactive dans l'autre), dans un contexte d'évènement traumatique (tout traumatisme confondu à l'origine du TSPT dans l'un et l'infection par Covid 19 avec perte de l'odorat dans l'autre).

Les premiers travaux étudiaient l'expérience hallucinatoire en population pédiatrique générale. Les résultats ont mis en évidence l'influence significative des marqueurs émotionnels dans la persistance des HAV à 6 mois. Les émotions de tristesse, peur, colère et hostilité envers soi-même étaient significativement associées et corrélées à la persistance des HAV des patients. Les résultats ont démontré également le lien significatif entre des HAV chez des enfants et adolescents non psychotiques et le diagnostic de TSPT à T0+6 mois ($p=0,01$ et $r=0,41$; $p=0,01$). Ces résultats mettent en évidence une association significative entre la présence d'HAV et le diagnostic de TSPT en population pédiatrique générale concordant avec les résultats de précédents travaux de l'équipe (Florence Askenazy et al. 2007; F. Askenazy et al. 2009) et de la littérature scientifique (Read et al. 2005; McCarthy-Jones 2011; Filippo Varese et al. 2012; K. Daalman et al. 2012; Abajobir et al. 2017; Langlois 2020a; Lyndon et Corlett 2020).

Les travaux se sont poursuivis par une étude des marqueurs de cognitions émotionnelle et sociale dans les HAV cette fois-ci au sein d'une population pédiatrique clinique avec TSPT. Cette recherche a permis de réaliser une analyse quantitative et qualitative des expériences hallucinatoires de ces enfants et adolescents non psychotiques avec TSPT.

Les résultats quantitatifs (intermédiaires) de l'étude montrent à nouveau l'influence des cognitions émotionnelles sur l'apparition ou la persistance des HAV chez les patients réévalués à 6 mois : la malveillance des HAV ainsi que le sentiment de culpabilité étaient significativement associés et corrélés à la présence et persistance des HAV des patients. Les cognitions émotionnelles jouent également un rôle dans la persistance du diagnostic de TSPT à 6 mois : le contenu émotionnel des HAV, les relations du patient avec elle ainsi que des émotions de dégoût, de peur et de colère étaient significativement associés et corrélés à la persistance du diagnostic de TSPT. Enfin, les résultats de l'étude montrent, à 6

mois, une association significative entre la présence d'HAV en population pédiatrique clinique avec TSPT et le diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie ($p=0,02$ et $r=0,45$; $p=0,01$). Le diagnostic de dysrégulation émotionnelle est significativement corrélée au groupe de patient avec des HAV et le diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie à 6 mois ($r=0,02$; $p=0,01$).

Les résultats qualitatifs de l'étude soutenaient deux notions également présentées dans la littérature scientifique : l'observation des HAV comme une « ré-expérience » indirecte du traumatisme et la reviviscence sensorielle comme prodrome de l'expérience hallucinatoire. La continuité thématique est en effet rapportés par d'autres travaux d'études (Raune et al. 2006; Steel 2015; M. Scott, Rossell, Toh, et al. 2020) suggérant ainsi que les émotions ressenties par le patient lors de l'expérience hallucinatoire et le contenu des hallucinations concordent avec les émotions ressenties lors de l'évènement traumatique. Les cas des patients décrits dans l'étude rejoignent également les descriptions cliniques des travaux de littérature : l'évènement traumatique produit des biais cognitifs qui participent aux souvenirs intrusifs dans TSPT, qui eux-mêmes agissent comme une nouvelle effraction sensorielle et émotionnelle progressivement à l'origine des distorsions sensorielles et productions hallucinatoires (Whitfield et al. 2005; Van Nierop et al. 2014; Filippo Varese et al. 2012; Bell et al. 2019).

Notre réflexion clinique basée sur l'impact du psycho traumatisme sur les cognitions sensorielle, émotionnelle et sociale et leur association au trouble de perception sensorielle a été transposé au sujet d'étude des troubles olfactifs résistants en population adulte dans les suites du Covid 19.

Les résultats de ces travaux ont mis en évidence que les patients qui présentaient un trouble olfactif résistant à 6 mois rapportaient une atteinte significative de leur qualité de vie et un impact sur leur capacité à éprouver du plaisir dans les activités du quotidien. Dans le groupe avec trouble olfactif, nous avons différencié un groupe avec des distorsions olfactives (hyposmie et parosmie) et un groupe avec anosmie. Les patients qui rapportaient une distorsion olfactive étaient significativement plus impactés dans leur qualité de vie, expérience hédonique et anxiété que les patients qui rapportaient une perte totale de leur odorat. Enfin, alors que les patients ne présentaient objectivement plus de trouble olfactif au Sniffin' Sticks Test[®], plus ces derniers considéraient, de façon subjective, leur trouble olfactif encore présent, plus ils étaient significativement impactés dans leur qualité de vie et de plaisir mais également par des symptômes de TSPT et de dépression.

L'ensemble de ces travaux mettent en avant des résultats communs à discuter : la variabilité clinique et l'instabilité symptomatique qui suit un évènement traumatique ainsi que la place des cognitions émotionnelles dans l'évolution de la symptomatologie post traumatique et dans la prise en charge des troubles.

B. La variabilité clinique et l'instabilité symptomatique post traumatique

Les 3 études présentées dans ce travail de recherche ont été menées selon une méthodologie prospective longitudinale sur 6 mois. Cela permettait d'évaluer l'évolution des troubles de perception initiaux, HAV en population pédiatrique et trouble olfactif en population adulte, et des diagnostics psychiatriques associés aux troubles. Chacune de ces études retrouvent une variabilité des symptômes associés au TSPT et une instabilité de ces symptômes observée de façon prospective.

1. Une variabilité clinique post traumatique

Dans les études Physalis, on retrouve, en population pédiatrique générale, un TSPT significativement associé à la persistance des HAV à 6 mois et en population pédiatrique clinique, un TSPT significativement associé à des diagnostics de dépression, trouble anxieux et trouble du comportement. Dans l'étude des troubles olfactifs persistants post Covid 19, on retrouve un TSPT significativement associé à la perception subjective de troubles olfactifs.

Nos travaux témoignent d'une variabilité de symptômes associés au TSPT, qu'il s'agisse des troubles de perception (auditifs ou olfactifs) à la marge des reviviscences sensorielles post-traumatique, ou de symptômes comorbides associés thymiques, anxieux ou comportementaux. Cela rejoint les travaux de littérature questionnant les critères diagnostics du TSPT dans le DSM 5 (American Psychiatric Association 2013a). Les auteurs pointent des limites psychométriques qui définissent le TSPT comme un phénomène naturel intemporel, d'une validité interculturelle ou comme un signal de détresse construit par la société (McNally et al. 2015). Le DSM 5 définit le TSPT comme une expérience objective, factuelle et externe à l'individu et prend peu en compte le vécu subjectif du sujet, la « peur intense » ou le « sentiment d'impuissance ou d'horreur » jugés trop peu spécifiques dans le DSM IV (C. R. Brewin, Andrews, et Rose 2000; Friedman et al. 2011). Les travaux de Kilpatrick et al. retenaient que dans un même échantillon de patient, la prévalence du TSPT par le DSM 5 était légèrement inférieure à celle du DSM IV avec des différences significatives retenues sur le type d'évènement auquel le sujet était exposé (Kilpatrick et al. 2013). Dans nos études Physalis, l'évènement traumatique rapporté dans l'histoire du patient ne répondait pas toujours aux conditions d'une « exposition effective à la mort ou à une menace de mort, à une blessure grave ou à des violences sexuelles » du DSM 5. Les patients présentaient malgré tout un ensemble de symptômes suffisant pour retenir le diagnostic de TSPT. Les études physalis réalisées au sein d'une population pédiatrique concordent avec les données de la littérature soutenant également les limites des critères du diagnostic du TSPT dans le DSM 5 chez l'enfant (Blom et Oberink 2012). Il apparaît ainsi nécessaire de définir ce qui relève d'un évènement traumatique pour le sujet et non de vérifier si l'évènement traumatique vécu correspond aux critères du TSPT dans le DSM 5 (North et al. 2016; Solomon, Horesh, et Ginzburg 2021). La littérature soutient le TSPT comme un diagnostic encore en évolution dans les futures nomenclatures (Friedman 2013).

Dans nos travaux, le diagnostic de TSPT était significativement associé aux troubles de perception (les HAV et les distorsions olfactives) de nos patients. Ceci témoigne de l'importance de considérer, notamment grâce aux symptômes associés au TSPT, la dimension subjective du vécu traumatique du patient. Des travaux scientifiques démontrent par exemple la possibilité d'un TSPT secondaire à un épisode psychotique aigu : le patient expérimente une symptomatologie liée à un vécu subjectif traumatique et non à une menace objective de son intégrité physique (Galliot et al. 2019). Les symptômes psychotiques pouvant faire écho aux évènements traumatiques du sujet, les dernières recommandations sur la prise en charge de la schizophrénie (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines 2014) préconisent de rechercher systématiquement une symptomatologie post-traumatique au décours d'un premier épisode psychotique en raison du « trauma associé au développement de la psychose ou comme résultat de la psychose elle-même ». Dans l'étude Physalis 1, nous retrouvons des diagnostics de TSPT postérieurs aux HAV : le diagnostic de TSPT n'était pas retenu au moment de l'inclusion des patients dans l'étude mais lors de leur réévaluation à 6 mois et était alors significativement associé à la persistance des HAV. La symptomatologie du TSPT était également significativement associée aux troubles olfactifs subjectifs seulement lors de la réévaluation des patients à 6 mois. Ces résultats rejoignent les travaux de McGorry et al. (McGorry et

al. 1991) étudiant la symptomatologie traumatique post-épisode psychotique : considérant l'expérience psychotique comme un « stresser extrême » à l'origine de l'anxiété et de la détresse rapportées par les patients, les auteurs ont révélé une prévalence du TSPT de 45,8 % à 4 mois de la sortie d'hospitalisation (n=24), et de 34,5 % à 11 mois (n=29). Une étude plus récente met en évidence les limites des critères de diagnostic du DSM 5 en évaluant, 2 ans après un premier épisode psychotique, la prévalence d'une « symptomatologie post-traumatique » de 42% comparé à la prévalence d'un TSPT (DSM 5) de 30% (Rodrigues et Anderson 2017). Les symptômes décrits comme le plus souvent mis en cause sont les délires de persécution, automatisme mental, hallucinations auditives, perte de contact avec la réalité (Berry et al. 2013). Dans ce contexte, les facteurs prédictifs du TSPT retenus sont un important sentiment d'impuissance, l'existence d'antécédents traumatiques, une faible perception de contrôle sur l'événement, un bas niveau de support social perçu en post-traumatique (Lu et al. 2017; 2011; Chisholm, Freeman, et Cooke 2006), ou encore la présence de symptômes affectifs comorbides (Beattie et al. 2009). La littérature cite également le dépistage de TSPT secondaire à des troubles de l'humeur avec une prévalence de 40% de TSPT (DSM 5) au sein d'échantillon de patients bipolaire (Carmassi et al. 2020; Cerimele et al. 2017). Les symptômes psycho-traumatiques secondaires à l'exposition d'une troubles psychiatriques répondent principalement à un diagnostic de TSPT complexe (Lewis et al. 2022). Ces données de littérature soient décrites au sein de populations adultes présentant des diagnostics psychiatriques chroniques avec l'expérience de soins en hospitalisation. La période développementale de l'enfance et de l'adolescence présente une vulnérabilité particulière au TSPT complexe secondaire aux symptômes psychiatriques auxquels les enfants et les adolescents sont exposés (Maercker et al. 2022; Iazzolino et al. 2024; Ayer et al. 2011). Ces résultats proposent des pistes de réflexions cliniques concernant le TSPT comme cause ou conséquence de troubles psychiatriques comorbides tels que nous l'avons observé dans les résultats de nos travaux.

Le TSPT pourrait être ainsi l'évolution symptomatique d'un événement traumatique autre que l'exposition à une menace de mort et pourrait également être entretenu par les symptômes comorbides associés thymiques, anxieux, comportementaux (Mirman et al. 2021; M. Scott, Rossell, Toh, et al. 2020; Giotakos 2020; Au et al. 2013) ainsi que par les troubles de perception sensorielle et symptômes psychotiques (Amy Hardy et al. 2005; Raune et al. 2006; McCarthy-Jones 2017b). Cette variabilité clinique post traumatique implique une surveillance de l'évolution de ces symptômes afin de prévenir l'installation ou diminuer le niveau de sévérité de pathologies psychiatrique chroniques.

2. Une instabilité symptomatique post traumatique

- *Instabilité symptomatique du TSPT*

Les résultats de nos travaux mettent en évidence l'instabilité des symptômes post traumatiques. Les études longitudinales sur 6 mois réalisées ici permettaient de mettre en évidence une évolution des symptômes que présentaient initialement les patients, voire même une évolution des diagnostics associés. Les données de la littérature témoignent de la variabilité interindividuelle du TSPT en prenant en compte les mécanismes biologiques, psychologiques et sociétaux sous-jacents (Chapot et al. 2019).

Dans les études Physalis 1 et 2, les HAV post traumatiques sont associées à des diagnostics de trouble de l'humeur, de troubles anxieux et trouble du comportement. Dans l'étude Physalis 1, sur 18 patients qui avaient des HAV à T0, 9 d'entre eux en présentaient encore à 6 mois. Sur ces 18 patients, 3 patients

ont évolué vers un diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie dont un patient qui ne présentait plus d'HAV à 6 mois. On retrouvait également à 6 mois, 4 patients qui présentaient un TSPT, alors qu'ils ne retenaient pas ce diagnostic lors de leur inclusion dans l'étude, et 3 d'entre eux présentaient des HAV. Dans l'étude Physalis 2, nous avons inclus 31 patients avec TSPT séparés en deux groupes : un groupe « cas » composé de 16 patients avec des HAV et un groupe « témoin » composé de 15 patients sans HAV. Nous avons observé à 6 mois une évolution des symptômes dans le groupe cas comme dans le groupe témoin : l'apparition comme la disparition des HAV, la persistance ou non du TSPT initial et l'installation du trouble du spectre de la schizophrénie pour 4 patients dont 1 initialement dans le groupe « témoin ». L'étude concernant les troubles olfactifs post Covid 19 a réévalué 6 mois plus tard 36 patients. Parmi les 42 patients du groupe avec « trouble olfactif » initial, 12 étaient considérés objectivement normosmique à 6 mois et 13 ont gardé des troubles olfactifs. Cependant, les patients qui ressentaient, de façon subjective, la persistance de troubles olfactifs à 6 mois présentaient significativement des symptômes de TSPT et de dépression.

Les études longitudinales réalisées sur le TSPT dans la littérature rapportent une évolution symptomatique dans le temps. Chez l'enfant et l'adolescent, les travaux de Hiller et al. ont montré une diminution de 50% de la prévalence à 6 mois et une diminution de la sévérité des symptômes du TSPT au cours des 3 à 6 premiers mois après les traumatismes puis une stabilité des symptômes post traumatiques au-delà de 6 mois signant l'intérêt d'une intervention thérapeutique précoce (Hiller et al. 2016; Diamond et al. 2022). Les travaux de Rooney et al. montrent par exemple qu'un état d'anxiété et des symptômes de dépression à l'inclusion étaient associés à une forte diminution des symptômes du TSPT au fil du temps, suggérant ainsi la nécessité d'évaluer les symptômes d'anxiété et de dysrégulation émotionnelle des patients après un traumatisme (Rooney et al. 2022). D'autres travaux montrent également une évolution des symptômes au sein du TSPT : les symptômes d'hypervigilance et de souvenirs intrusifs sont présents après une exposition traumatique alors que les comportements d'évitement apparaissent ensuite, ainsi que les comorbidités dépressives (Cheng et al. 2020). Ces données concordent avec les résultats de notre étude qualitative Physalis qui décrivaient une évolution symptomatique du TSPT à 6 mois (tableau 1). L'étude de Palmer et al. met en évidence que les facteurs de chronicisation du TSPT en population militaire étaient les antécédents d'évènements traumatiques de l'enfance et l'absence de soutien social (Palmer et al. 2023). Les études de recherche longitudinales décrivent l'installation de diagnostics psychiatriques post traumatiques tels que la dépression (Goenjian et al. 2011) et le trouble bipolaire (Etain et al. 2013), les troubles anxieux (Price et van Stolck-Cooke 2015; Silove et al. 2010; Etkin et Wager 2007), les troubles psychotiques (Seedat et al. 2003; Hainsworth et al. 2011; Resnick, Bond, et Mueser 2003), les addictions (Breslau, Davis, et Schultz 2003; Ouimette et al. 2010; S. B. Norman et al. 2012), les troubles des conduites alimentaires (Convertino et Mendoza 2023), les troubles psychosomatiques (Holterbach et al. 2015; El-Hage et al. 2006; Roelofs et al. 2005; Tagay et al. 2005), les conduites à risque (Kimbrel et al. 2016; McKinney, Hirsch, et Britton 2017)... Les études épidémiologiques rapportent que la grande majorité des personnes atteintes de TSPT répondent aux critères d'au moins un autre trouble psychiatrique. Il existe une quantité importante de symptômes qui se chevauchent entre le TSPT et les pathologies comorbides pouvant entraîner une confusion diagnostique (Brady et al. 2000). Cela suggèrent ainsi l'évolution symptomatique engagée après un traumatisme et la nécessité d'un dépistage continu des populations exposées. Le TSPT ne peut être le seul diagnostic posé, car bien que bruyant dans le vécu de l'individu, il participe à l'évolution de pathologies psychiatriques associées (Yann Auxéméry 2018).

Dans une lecture dimensionnelle ou catégorielle les symptômes de TSPT seraient issus d'une « cause commune » et interchangeables selon les situations des patients (Fried 2015; Schmittmann et al. 2013). La théorie du réseau de symptômes soutient que les troubles mentaux proviennent d'une « interaction

causale » entre les symptômes d'un réseau (Borsboom 2017a). Au lieu de comprendre les symptômes comme des indicateurs d'une cause commune sous-jacente, cette approche suggère des symptômes concomitants dans les syndromes dus à des interactions causales en réseau. Cette approche théorique propose une nouvelle compréhension psychopathologique des troubles mentaux avec l'existence d'états psychiques alternatifs stables de réseaux de symptômes fortement connectés. Ainsi les symptômes ne sont pas listés pour correspondre à un diagnostic mais articulés entre eux et en interaction avec l'environnement du patient. Cette approche propose ainsi de comprendre l'évolution des troubles et définir des modalités de soins ciblés (Cramer et al. 2010; Borsboom 2017b). Les symptômes varient en fonction de l'événement traumatique précipitant (Armour, Elklit, et Shevlin 2010) et dans leur comorbidité avec d'autres troubles (Pietrzak et al. 2015). Pour le TSPT, les auteurs rapportent une stabilité de la structure du réseau de symptômes de 3 ans et suggèrent que l'évitement lié au traumatisme, les symptômes intrusifs et dysphoriques peuvent contribuer à la chronicité des symptômes du TSPT dans une population des vétérans militaires américains (von Stockert et al. 2018). D'autres travaux retrouvent que les symptômes du TSPT les plus centraux étaient les émotions négatives liées aux traumatismes, les flashbacks, le détachement et la réactivité des indices physiologiques. Ces résultats démontrent l'utilité d'une approche de réseau pour modéliser la structure des symptômes du TSPT DSM-5 pour la proposition de thérapies ciblées (Armour et al. 2017). En effet, dans ce modèle théorique, la présence d'un lien de causalité signifie que, si une intervention (expérimentale ou naturelle) change l'état d'un symptôme, cela modifie la distribution de probabilité de l'autre symptôme (Pearl 2000; Woodward 2005).

Dans nos travaux nous observons un diagnostic de TSPT évolutif : présent et associé au trouble de perception au début de l'étude de recherche dans Physalis 2, mais aussi secondaire au trouble de perception post traumatique dans Physalis 1 et l'étude des troubles olfactifs post-Covid 19. Nous observons également, dans nos études, l'évolution 6 mois des diagnostics psychiatriques associés au TSPT : troubles anxieux, thymiques, comportementaux et psychotiques. L'instabilité des symptômes post traumatiques et des diagnostics psychiatriques associés pourraient alors fournir des indications d'évolution à surveiller et des approches thérapeutiques spécifiques.

- *Instabilité symptomatique des troubles de perception*

Dans nos études de recherches prospectives, les troubles de perception, HAV et distorsions olfactives, évoluent également. Nous retrouvons des HAV « transitoires et bénignes » en population pédiatrique dans les études Physalis 1 et 2 telles que décrites dans la littérature (Rubio et al. 2012a; Agna A. Bartels-Velthuis, Jenner, van de Willige, et al. 2010). Des HAV sont apparus après le diagnostic de TSPT : cela a été le cas pour 4 participants à l'étude physalis du groupe « témoin » (sans HAV et avec un TSPT à l'inclusion). Ces résultats correspondent aux travaux de la littérature décrivant une prévalence plus importante des HAV dans un contexte post traumatique (Abajobir et al. 2017; K. Daalman et al. 2012; McCarthy-Jones 2011). Nous avons observés des troubles de perception (HAV et troubles olfactifs) apparus après un événement traumatique (tout trauma de l'enfance et l'infection au Covid 19) et avant le diagnostic de TSPT. Les données de la littérature rappellent le chevauchement entre les symptômes post traumatique et l'évolution vers les troubles de perception: les souvenirs intrusifs (Shevlin et al. 2011; Peach et al. 2021; Amy Hardy 2017), l'hypervigilance à une potentielle menace (Mueser et al. 1998; Amy Hardy et al. 2016; Langlois 2020a), les symptômes dissociatifs (Steel 2015; Kennedy, Kennerley, et Pearson 2013; F. Varese, Barkus, et Bentall 2012; Perona-Garcelán et al. 2012; Chris R. Brewin et Burgess 2014), et la continuité thématique entre souvenirs traumatiques et hallucinations (Amy Hardy et al. 2005; Raune et al. 2006; Reiff et al. 2012; Corstens et Longden 2013; Thompson et

al. 2010). Les travaux de Fleming et al. pointent le défaut d'interprétation des données sensorielles, perçues à tort comme une menace, pouvant devenir un facteur de risque pour le développement ultérieur du TSPT. A partir de travaux de neuro imagerie, ces auteurs suggèrent que des altérations préexisteraient dans le traitement sensoriel rendant le sujet plus vulnérable au développement d'un dysfonctionnement sensoriel lié au TSPT (Fleming, Harnett, et Ressler 2024). Nous pouvons également cité les travaux de Berry et al. étudiant la prévalence du TSPT induite par les symptômes psychotiques (Berry et al. 2013) pointant ainsi l'importance de la valeur subjective de l'expérience traumatique au-delà des critères du DSM 5 (Galliot et al. 2019). Nous avons enfin observé des troubles de perception persistants tout au long de nos études longitudinales prospectives. Les HAV de l'enfant et de l'adolescent non psychotiques persistent plus significativement chez l'adolescent que chez l'enfant ($p=0,02$) et sont significativement associées au diagnostic de TSPT ($p=0,01$) et de trouble du spectre de la schizophrénie ($p=0,01$). Le ressenti subjectif d'un trouble olfactif persistant est également significativement corrélé aux symptômes de TSPT et de dépression. La persistance des troubles de perception signe ainsi un risque de mauvaise évolution avec l'installation progressive d'autres pathologies psychiatriques (Renaud Jardri et al. 2014; De Loore et al. 2011a) dans un continuum clinique entre traumatisme et psychose (Linscott et van Os 2013a; de Leede-Smith et Barkus 2013; J. van Os et al. 2009).

La variabilité clinique et l'instabilité symptomatique post traumatique mettent en évidence la pertinence d'une lecture dimensionnelle plutôt que catégorielle des troubles de perception, du TSPT et des pathologies psychiatriques associées. Nos résultats, concomitants aux données de la littérature, témoignent d'une symptomatologie post traumatique en constante évolution, sans diagnostic psychiatrique définitif. Cela renvoi à la nécessité de réévaluations psychiatriques continues dans une approche préventive de la surveillance de l'évolution des symptômes. L'évolution des symptômes post traumatiques, observés selon une lecture trans nosographique, est informative concernant les facteurs de risque de mauvais pronostic. L'évolution de ces symptômes, pris dans un continuum post traumatique, renseigne sur le niveau de souffrance du sujet permettant de proposer des pistes de prise en charge thérapeutique ciblée.

C. Place des cognitions émotionnelles dans le trouble de stress post traumatique et l'expérience hallucinatoire

Nos travaux de recherche étudiaient la place des cognitions sensorielle, émotionnelle et sociale dans l'expérience hallucinatoire post traumatique. Nous soutenions l'hypothèse que cette boucle cognitive, en interaction avec l'environnement du sujet, s'articule au continuum entre le psycho traumatisme et le trouble psychotique et provoque en cascade le TSPT et les pathologies psychiatriques comorbides associées.

1. Les cognitions sensorielles

Dans nos travaux, les cognitions sensorielles étaient étudiées par le biais des troubles de perception : les HAV des enfants et adolescents non psychotiques et les troubles olfactifs persistants post Covid 19

en population adulte. Dans nos deux sujets d'études, nous avons pu observer que la persistance des troubles de perception sensorielles à 6 mois étaient significativement associée et corrélée à des symptômes et diagnostics de troubles psychiatriques : les HAV aux diagnostics de TSPT et de trouble du spectre de la schizophrénie, les troubles olfactifs aux symptômes de TSPT et de dépression ainsi qu'à l'expérience hédonique et la qualité de vie des patients.

Les troubles de perception sensorielle, qu'il s'agisse de distorsions sensorielles ou d'hallucinations, représentent une perturbation cognitive participant à la détresse psychique du sujet (Marwaha et al. 2014; Filippo Varese et al. 2012; Bell et al. 2019). Les données de la littérature rapportent l'impact des cognitions sensorielles dans le psycho traumatisme et leur rôle dans certains symptômes spécifiques (Fleming, Harnett, et Ressler 2024; Marlatte et al. 2022). L'altération du système de modulation sensorielle par l'atteinte des structures cérébrales dans le TSPT expliquent notamment les souvenirs intrusifs multisensoriels (L. Shalev, Paz, et Avidan 2018; Elman et al. 2018; Zhutovsky et al. 2021; Concina et al. 2018; Kearney et Lanius 2022; Tesarz et al. 2020; Wilkerson et al. 2018; Cortese et al. 2017) et les troubles dissociatifs (Acevedo et al. 2018).

L'atteinte des cognitions sensorielles dans le TSPT provoquerait un biais constant dans le traitement des informations sensorielles futures et serait ainsi un facteur de risque d'aggravation des troubles psychiatriques (Harricharan, McKinnon, et Lanius 2021; Engel-Yeger, Palgy-Levin, et Lev-Wiesel 2013). Le patient, en état d'hypervigilance (sensorielle) post traumatique est sans cesse confronté au biais sensoriel de ses cognitions impactées pouvant conduire à interpréter à tort un stimuli comme menaçant (Harricharan, McKinnon, et Lanius 2021). Cela participe à renforcer les symptômes post traumatiques, produire des expériences hallucinatoires et favoriser l'évolution potentielle vers d'autres troubles (Dodgson et Gordon 2009; Smailes et al. 2015; Garwood et al. 2015; Dudley et al. 2014). Ces données cliniques ont été retrouvées dans nos deux sujets d'étude, tant sur le plan quantitatif (par la passation de questionnaires et échelles spécifiques) que sur le plan qualitatif (par le témoignage des patients). Les enfants et les adolescents qui présentaient des HAV témoignaient d'une hypervigilance auditive qui les poussaient à entendre une voix les appeler par leur prénom dans une continuité thématique des traumatismes vécus. Le sentiment de menace et l'hypervigilance après des expériences de vie défavorables sont en effet décrit comme jouant un rôle dans la génération du contenu négatif des HAV (Langlois 2020a). Au questionnaire BAVQ-R, les HAV été considérées comme majoritairement omnipotentes et malveillantes, témoignant ainsi des possibles biais cognitifs d'interprétation des informations sensorielles dans un contexte post-traumatique. Dans l'étude des troubles olfactifs persistants post Covid 19, les patients souffraient d'une vérification systématique de leur odorat. Ils témoignaient alors de phantosmie (hallucinations olfactives) et de parosmies (odeur nauséabonde déformée d'un stimulus olfactif habituellement agréable) particulièrement contraignantes et sans cesse retrouvées au quotidien. Nos résultats rapportent notamment que la distorsion olfactive impactait significativement plus les patients dans leur qualité de vie, leur expérience hédonique et générait plus d'anxiété que l'anosmie. Cependant patients anosmiques témoignaient du manque des odeurs affectivement chargées pour eux (l'odeur de leur plat préféré, de leurs enfants...), les rendant ainsi anxieux et déprimés.

Dans notre étude Physalis nous avons également retrouvé l'idée que l'hallucination non psychotique agit comme mécanisme de défense d'externaliser un trouble psychiatrique difficilement mentalisé pour l'enfant du fait d'une immaturité psychique physiologique (F. Larøi, Van der Linden, et Goëb 2009a; Kim Maijer, Palmen, et Sommer 2017a; Healy et al. 2019; Livet et Salomé 2020). En effet, dans l'étude Physalis 2, les enfants et adolescents qui ne présentaient plus de diagnostic de TSPT à 6 mois avaient alors des HAV significativement bienveillantes, mais également bienveillantes et étaient

également plus fortement en interaction avec elles que les patients qui présentaient toujours un diagnostic de TSPT à 6 mois. Les HAV représenteraient alors une stratégie d'évitement des symptômes intrusifs en exprimant les souvenirs traumatiques selon une modalité sensorielle différente (McCarthy-Jones 2017a) et protégeraient ainsi les patients des symptômes du TSPT en encourageant un comportement auto-protecteur contre elles (Volpato et al. 2022).

Les troubles de perception sensorielle signalent l'impact des cognitions sensorielles par le psycho traumatisme. Les atteintes sensorielles, dans les suites d'un évènement traumatique, renseignent sur le sévérité des symptômes subis par le patient et peuvent être le signe d'un risque de mauvaise évolution psychiatrique. Les expériences hallucinatoires post traumatique s'installent dans la continuité sensorielle et thématique des symptômes du psycho traumatisme et sont le marqueur d'un risque d'évolution vers un TSPT et d'autres psychiatriques associés comorbides, et plus particulièrement le trouble du spectre de la schizophrénie.

2. Les cognitions émotionnelles

La place des marqueurs de cognition émotionnelle dans les troubles de perception sensorielle post traumatique a été étudiée dans nos travaux de recherche. En population pédiatrique générale (étude Physalis 1), l'échelle des émotions différentielles retrouvait des émotions de tristesse, de peur et de colère significativement associées et corrélées à la persistance des HAV à 6 mois. La joie était également associée et inversement corrélée à la persistance des HAV à 6 mois. En population pédiatrique clinique avec TSPT (étude Physalis 2), cette échelle retrouvait l'émotion de culpabilité comme significativement associée et corrélée à la présence des HAV à 6 mois. De plus, la malveillance des HAV entendues par les enfants et adolescents de l'étude était significativement liée à leur persistance à 6 mois. Les troubles olfactifs post Covid 19 persistants à 6 mois étaient significativement associés à la qualité de vie et l'expérience hédonique des sujets. Les patients normosmique, mais qui ressentaient malgré tout la persistance de troubles olfactifs à 6 mois, présentaient des symptômes de TSPT et de dépression. Les résultats de nos études montrent ainsi que les émotions négatives sont associées et corrélées aux troubles de perception sensorielles, HAV et troubles olfactifs.

L'étude Physalis 2 a également mesuré la place des marqueurs de cognition émotionnelle dans l'évolution du diagnostic de TSPT: les émotions de dégoût, de peur et de colère sont significativement associées et corrélées à la persistance du TSPT à 6 mois. Les diagnostics de dépression et troubles anxieux (trouble panique, anxiété sociale, tics) sont significativement retrouvés à la persistance du TSPT à 6 mois.

Nos résultats retrouvent des états émotionnels négatifs significatifs et communs à la persistance des troubles de perception et du TSPT. Ils sont mis en évidence par les données recueillies aux questionnaires et aux échelles cliniques mais aussi dans l'évolution des diagnostics psychiatriques associées comorbides au TSPT. Les émotions négatives de peur, culpabilité, colère, honte ainsi que le sentiment d'impuissance et d'incapacité à se défendre font partis des symptômes qui constituent le diagnostic de TSPT (Dellanoce et al. 2024; Friedman, Keane, et Resick 2021; North et al. 2016). Ces constats cliniques sont complétés par les travaux de neuroimagerie qui mettent en évidence l'altération du système de modulation des structures cérébrales impliquées dans le TSPT entraînant une atteinte de la régulation des émotions négatives (Fonzo et al. 2010; Rauch et al. 2000; Shin et al. 2005; J. S. Stevens et al. 2013; Fitzgerald, DiGangi, et Phan 2018; Adolphs 2010). L'atteinte de

l'identification et la régulation de l'émotion de peur est au cœur du TSPT et de l'impact émotionnel des troubles de perception. Dans le cas d'antécédents d'événement traumatique, le sujet est « effracté » par la peur entraînant des séquelles émotionnelles majeures (Harricharan, McKinnon, et Lanius 2021; Engel-Yeger, Palgy-Levin, et Lev-Wiesel 2013; Dunn 1997). Le sujet présente des difficultés d'ajustement de sa peur, notamment par l'identification à tort de stimuli menaçants (Dvir et al. 2014; Fleming, Harnett, et Ressler 2024). Les difficultés de régulation du sentiment de menace favoriseraient la vigilance du sujet à des perceptions erronées aboutissant progressivement aux HAV (Dodgson et Gordon 2009; Smailes et al. 2015; Garwood et al. 2015; Dudley et al. 2014). Les troubles de perception associés au TSPT ou d'autres troubles psychiatriques présentent des contenus négatifs (dans nos études par exemple des HAV malveillantes et parosmie/phantosmie) (Anketell, Dorahy, et Curran 2010; Jessop, Scott, et Nurcombe 2008; Frank Larøi et al. 2012; Flavie Waters et Fernyhough 2017; Rosen et al. 2018; Kirstin Daalman et al. 2011). Les contenus négatifs des troubles de perception sont associés aux émotions négatives telles que la peur et la tristesse (Tien et Eaton 1992; B. Smith et al. 2006; Nayani et David 1996). Les états émotionnels négatifs résultent de l'exposition du sujet à un événement traumatique, entraînent des atteintes cognitives dans la perception erronée d'une menace constante et la production de perception hallucinatoire qui génèrent à son tour des émotions négatives.

Les cognitions émotionnelles seraient ainsi un marqueur commun au développement du TSPT et des troubles de perception. Les cognitions émotionnelles agissent en boucle avec l'environnement du sujet et participent à l'évolution du continuum entre un événement traumatique et un trouble psychotique. Elles agissent ainsi, à chaque étape du continuum, au développement en cascade des troubles psychiatriques du sujet.

3. Les cognitions sociales

L'évaluation des marqueurs de cognition sociale dans nos travaux retient seulement un résultat significatif en ce qui concerne leur lien avec les HAV des enfants et adolescents non psychotiques. Les tests de « reconnaissance des émotions » de la NEPSY II réalisés en population pédiatrique générale retrouvent un lien significatif entre l'erreur de reconnaissance de la tristesse et la persistance des HAV à 6 mois ($p=0,04$). Les marqueurs de cognition sociale n'ont pas été évalués par un outil spécifique en ce qui concerne les troubles de perception olfactive post Covid 19. Les échelles d'évaluation de la qualité de vie, de l'expérience hédonique ainsi que des troubles anxieux et dépression renseignent indirectement sur les compétences sociales du sujet.

Les travaux de la littérature rapportent une atteinte des cognitions sociales dans le psycho traumatisme comme dans les troubles de perception. Les travaux scientifiques rapportent en effet une atteinte fonctionnelle dans la reconnaissance des émotions verbales et non verbales (Nazarov et al. 2014; 2015; Barzilay et al. 2018) ainsi que dans les capacités d'empathie (Trujillo-Llano et al. 2024) dans un contexte de psycho traumatisme mais également dans d'autres troubles psychiatriques tels que la dépression (Y. Liu et al. 2023), le trouble bipolaire (Morán-Kneer et al. 2022; Ríos et al. 2019), et l'émergence de trouble psychotique (Pedruzo et al. 2023). Les auteurs soulignent que la cognition sociale aurait un rôle potentiel de médiateur entre l'exposition aux traumatismes et la psychopathologie émergente ultérieure (Sasson et Pinkham 2018) et ceux même avant l'apparition des premiers symptômes psychotiques (Bartels-Velthuis, Blijd-Hoogewys, et Os 2011; Cotter et al. 2017; Lee et al. 2015).

Nos résultats rejoignent peu les données de la littérature rapportant la participation des cognitions sociales dans les troubles de perception ainsi que dans le continuum entre psycho traumatique et trouble psychotique. Face à ce constat, nous pouvons discuter plusieurs points. Tout d'abord, certains travaux scientifiques ne retiennent pas la cognition sociale comme un marqueur de vulnérabilité d'une symptomatologie psychotique (Steenhuis et al. 2019). Cela soutient l'idée qu'il existe une différence neurodéveloppementale en cognition sociale entre les sujets évoluant vers un trouble du spectre schizophrénique et ceux n'expérimentant qu'une symptomatologie psychotique « isolée » (Mollon et al. 2018) qui serait ainsi une population distincte de celle décrite à haut risque d'évolution vers un trouble psychotique (Fusar-Poli 2017). Ces résultats confirment ainsi que l'approche catégorielle limite l'accès à un modèle de compréhension clinique global des troubles de perception (Laurens et al. 2020; F. Waters et al. 2018). Ensuite, nous pouvons discuter le choix des outils d'évaluation des marqueurs de cognitions sociales dans nos études. Il existe encore peu d'outils validés d'évaluation de la cognition sociale en population pédiatrique (Rose 2023) et la NEPSY II présente quelques limites notamment dans la passation des tâches (Bachelier, Roger-Kosiorowski, et Roch 2019). Les outils d'évaluations utilisés dans l'étude des troubles olfactifs n'étaient pas directement liés à l'évaluation des marqueurs de cognitions sociales. Enfin, nos études évaluaient l'impact des marqueurs de cognition sociale sur les troubles de perception dans les suites d'un évènement traumatique avec une méthodologie longitudinale prospective. Or l'antériorité de l'évènement traumatique était hétérogène dans la population des patients inclus dans les études et la réévaluation des patients à 6 mois représente un délai de réévaluation de courte durée. Cette question de temporalité rejoint les résultats de travaux scientifiques proposant une approche développementale de l'atteinte des cognitions sociales dans le psycho traumatisme. L'atteinte des cognitions sociales après un évènement traumatique dépendrait des conditions de l'évènement, du moment où il se serait déroulé contemporain d'une période « pivot » du développement cognitif de l'enfant et de la durée nécessaire pour objectiver les atteintes cognitives après le traumatisme (Sasson et Pinkham 2018; Fares-Otero et Schalinski 2024). Il serait ainsi nécessaire dans nos travaux de réévaluer les marqueurs cognitifs des patients sur une plus longue période d'étude.

D. Limites

Nos travaux de recherche présentent certaines limites cliniques et statistiques. Les études Physalis comme l'étude des troubles olfactifs persistants post Covid ont été réalisés à partir de petits échantillons de patients. L'étude des HAV en population clinique pédiatrique présente des enjeux de faisabilité. En effet, la présence d'HAV chez les enfants et adolescents, notamment atteints de TSPT est une symptomatologie plus rare et plus difficile à objectiver lors d'entretiens cliniques par rapport à la population adulte. Des études antérieures ont montré que seulement 1 à 30 % des parents seraient informés des hallucinations de leurs enfants (Chambers et al. 1982) et seule une minorité de psychiatres sont conscients de ces symptômes (Furer et al. 1957; Chambers et al. 1982; Schreier 1999). Bien que notre Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent soit un centre de référence du psycho traumatisme, le nombre de patients présentant ce profil clinique reste limité.

L'étude des troubles olfactifs persistants post Covid 19 est également un petit échantillon d'étude comparé aux cohortes de la littérature (Coelho et al. 2021). Il s'agissait de travaux exploratoires réalisés lors de la première année de la pandémie et en collaboration avec le service universitaire d'ORL et d'orthophonie en réponse à la demande des patients et pour la recherche de thérapie innovante de rééducation olfactive (Vandersteen et al. 2022; Fiorentino et al. 2022). Cette étude a représenté un

nombre important de perdu de vue à 6 mois (36%). On peut s'interroger sur les raisons de l'abandon de l'étude par les patients : s'agissait-il d'un patient qui avait retrouvé son odorat ? Ou au contraire des patients dont les troubles olfactifs se seraient aggravés et/ou trop découragés pour poursuivre le protocole ? Quoi qu'il en soit, cela a pu avoir un impact sur les résultats de l'étude. De plus, un nombre significatif (N = 12) d'individus ODG à T0 sont devenus NG à T1 : cela peut représenter un biais de sélection et avoir un impact dans l'analyse des résultats.

Lors de l'écriture des protocoles de nos deux sujets d'étude, la littérature scientifique ne présentait pas de données suffisantes au calcul d'un nombre de sujet nécessaire. Les études Physalis, rédigées en 2014 et 2018, étaient basées sur des données progressivement plus importantes au sujet des hallucinations en population pédiatrique évoluant en dehors du diagnostic de trouble du spectre de la schizophrénie, mais encore insuffisantes. L'étude des troubles olfactifs post Covid, rédigée en 2020, présentait alors peu de recul sur les données collectées au début de la pandémie.

Des limites statistiques pouvaient également être retenues avec la présence de plusieurs critères de jugement principaux, rendant le risque alpha moins puissant par correction selon la méthode de Bonferroni. La significativité du p reste également faible concernant les résultats des objectifs secondaires de l'étude. Son interprétation selon Fisher (Greenland et al. 2016) permet plutôt d'observer une tendance des résultats de l'étude servant à soutenir des hypothèses psychopathologiques qu'à définir un protocole thérapeutique. Enfin, la réévaluation à 6 mois dans nos études pourrait être une limite discutable devant les études réévaluant les sujets inclus sur de plus longue période (Poulton R et al. 2000b; Bartels-Velthuis et al. 2016; Sullivan et al. 2020; Toomre, Kandula, et Shaman 2023; Schepens et al. 2023). Cette durée de réévaluation a été choisie pour privilégier la faisabilité des travaux et pour une surveillance rapprochée des troubles. Enfin, la méthode de corrélation de Pearson pour mesurer l'association entre deux variables a été choisie plutôt qu'une méthode de régression multiple étant donné que, dans nos études, le nombre de sujets était trop faible par rapport au nombre de variables étudiées. Le choix de cette méthode pour un échantillon de petite taille reste une limite dans l'analyse des résultats.

Nous avons choisi de proposer une hypothèse globale aux deux sujets d'études présentés ici. Cette hypothèse de compréhension clinique des troubles de perception dans le psycho traumatisme est soutenue par des données scientifiques et une littérature catégorisée entre le TSPT et les expériences hallucinatoires. Nos études s'intègrent dans des travaux multidimensionnels plus récents et qui nécessitent d'être poursuivis afin d'enrichir les données et confirmer les hypothèses cliniques et propositions thérapeutiques (Thakur et Gupta 2024; Fleming, Harnett, et Ressler 2024; Khan et Khan 2024; Schmitz et Tandonnet 2023; Roques et al. 2023; Pedruzo et al. 2023; Wallis et al. 2022).

E. Quelques pistes thérapeutiques...

Les travaux scientifiques et les résultats de nos études se rejoignent sur l'hypothèse que les cognitions sensorielle et émotionnelle sont atteintes au cours d'un événement traumatique et participent à l'évolution des troubles : du TSPT aux autres troubles psychiatriques comorbides associés dont le trouble psychotique. Ces atteintes cognitives seraient alors des pistes de prise en charge thérapeutique et de prévention d'une évolution psychiatrique.

Les thérapies les plus fréquemment étudiées comprennent la thérapie cognitive-comportementale (TCC) axée sur le psycho traumatisme et l'EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing) axée sur la désensibilisation et le traitement du traumatisme via les mouvements oculaires (Bisson et al. 2007). Les méta-analyses étudiant l'efficacité de la TCC axée sur le psycho traumatisme rapportent des résultats en faveur d'une amélioration des symptômes de TSPT de l'enfance (Arellano et al. 2014; Zhutovsky et al. 2021). Elles rapportent également une efficacité dans le TSPT complexe (S. L. Ross et al. 2021) ainsi que dans le trouble psychotique (van den Berg et al. 2016) et notamment sur les expériences hallucinatoires (Burr, Schnackenberg, et Weidner 2022; Reid et al. 2024). L'impact important des cognitions émotionnelles dans le TSPT et les travaux étudiant le sentiment de honte retrouvé chez les victimes de traumatisme (Turner et al. 2013) cite la psychothérapie compassionnelle comme approche également efficace (Gilbert 2009; 2010). Cette psychothérapie utilise la capacité de représentation symbolique et du lien à soi et aide ainsi les patients à devenir plus solidaires et mobilisés pour lutter contre la honte interne et l'autocritique. Le développement de stratégies permettant de rétablir un sentiment de sécurité et d'auto-apaisement, diminue l'émotion de honte et l'auto-critique et aide le patient à faire face aux émotions négatives liées aux événements traumatiques. Des travaux d'étude de cas ont été réalisés sur l'efficacité de la thérapie compassionnelle sur les HAV et ont décrit des résultats encourageants avec des HAV devenant moins malveillantes, moins persécutantes et plus rassurantes (Mayhew et Gilbert 2008).

Les psychothérapies sensorimotrices ont été orientées pour cibler l'attention consciente sur le toucher, les postures et les mouvements (Ogden, Pain, et Fisher 2006; Peter A. Levine 2010; Warner et al. 2013). Fondées sur les concepts de neuroplasticité dépendante de l'expérience et d'apprentissage (Hebb 2002; Rao et Sejnowski 2001), ces approches sont ciblées la répétition de réponses organisées et adaptées à l'environnement et à la maîtrise de soi, la capacité satisfaisante de produire une action adaptée significative (Ayres 1972). Des essais cliniques de petites échelles et des études de cas ont montré des résultats significatifs sur la régulation de la vigilance et la réduction des symptômes de TSPT (Langmuir, Kirsh, et Classen 2012; Gene-Cos et al. 2016; Classen et al. 2021; Warner et al. 2014; Payne, Levine, et Crane-Godreau 2015). Ces approches exploitent les processus sous-corticaux au moyen d'un retour sensoriel somatique et facilitent la prise de conscience et le sentiment de sécurité de l'expérience des sensations somatiques dans le moment présent, par opposition à un traumatisme passé (Fisher 2011; 2019). Ce processus agit comme une antithèse aux flashbacks dissociatifs, à la déréalisation et à la dépersonnalisation et est un catalyseur pour rétablir un sens de l'autonomie et de la confiance dans le corps (Kearney et Lanius 2022).

L'EMDR est une nouvelle forme de psychothérapie qui vise à atténuer la détresse associée aux souvenirs traumatiques, à reformuler les croyances négatives et à réduire l'excitation physiologique (Shapiro 2001; 1995). Dans cette psychothérapie, les souvenirs d'événements traumatiques sont traités dans le but de changer les croyances dysfonctionnelles sur le Soi et les autres en raison des traumatismes (Slotema et al. 2019). Au cours de la thérapie EMDR, le patient s'occupe du matériel émotionnellement perturbant en doses brèves et séquentielles tout en se concentrant simultanément sur un stimulus externe. Pendant la stimulation bilatérale le patient est amené à parler de ses souvenirs traumatiques et leurs sentiments négatifs. Le thérapeute et le patient introduisent progressivement des déclarations positives pour remplacer les notifications négatives et ceux à l'aide d'une échelle d'unités subjectives de perturbation (SUD) (Gainer et al. 2020). Les méta-analyses ont révélé que ces interventions étaient efficaces pour le TSPT chez les adultes survivants de la maltraitance infantile (Ehring et al. 2014) et d'une efficacité supérieure à d'autres types de psychothérapie (Bisson et al. 2007). Les aspects théoriques de cette approche thérapeutique rejoignent l'intrication des cognitions sensorielles et émotionnelles impliquées liés à la mémoire traumatique (Tardi 2020). Certains travaux

montrent que le traitement du trouble psychotique par EMDR réduit le niveau d'anxiété, de dépression et la sévérité des symptômes psychotiques. Les patients rapportent moins de comportement d'évitement ainsi qu'une amélioration de la conscience des troubles (Croes et al. 2014). Cependant, l'utilisation de l'EMDR sur les expériences hallucinatoires post traumatiques reste en cours d'étude dans la littérature et ne montre pour le moment que peu d'efficacité significative (Adams, Ohlsen, et Wood 2020).

L'hypothèse soutenant que les cognitions sensorielles et émotionnelles seraient une approche thérapeutique efficace du TSPT rejoint les travaux de recherche en cours sur l'utilisation des psychodysléptiques médicalement assistée. Les travaux réalisés sur la thérapie assistée par MDMA rapportent que la MDMA agit principalement au niveau des émotions et des interactions sociales, facilitant l'accès aux souvenirs traumatiques là où, en temps normal, la charge émotionnelle dépasse les capacités d'intégration et de symbolisation du sujet (Dellanoce et al. 2024). En effet, la MDMA participe à la reconsolidation de la mémoire et de l'extinction de la peur pendant la psychothérapie assistée. Sur le plan pharmacologique, elle favorise la libération de monoamines (sérotonine, noradrénaline, dopamine), d'hormones (ocytocine, cortisol) et d'autres molécules de signalisation en aval pour moduler les circuits de mémoire émotionnelle. Sur le plan neurologique, elle réduisant l'activation dans les régions du cerveau impliquées dans l'expression de comportements liés à la peur et à l'anxiété, à savoir l'amygdale et l'insula, et en augmentant la connectivité entre l'amygdale et l'hippocampe (Feduccia et Mithoefer 2018). La MDMA peut permettre le retraitement des souvenirs traumatiques et l'engagement émotionnel avec les processus thérapeutiques. Dans cet état perceptif transitoire, le patient, soutenu par la présence de thérapeutes, peut alors traiter ses expériences traumatiques avec des outils thérapeutiques classiques (Dellanoce et al. 2024; Latimer et al. 2021). Les essais cliniques en cours montrent des résultats en faveur d'une efficacité de cette approche thérapeutique mais d'un niveau de tolérance encore discuté (Mitchell et al. 2021; K. W. Smith et al. 2022). Si l'utilisation de substances psychédéliques assistée d'une psychothérapie réduisent les symptômes du TSPT et les troubles associés (sommeil, addiction, anxiété, troubles alimentaires...), l'impact de ces substances sur les cognitions sensorielles et perception du sujet, par la production d'hallucination, peut être mal toléré et non recommandé en cas de TSPT avec symptômes psychotiques (Josse et Baliko 2023). Ces essais doivent également être poursuivis pour vérifier les possibilités d'utilisation en population adolescente (Kangaslampi et Zijlmans 2023).

VIII. Conclusion

La place des cognitions sensorielle, émotionnelle et sociale dans les troubles de perception (expérience hallucinatoire et distorsion sensorielle) post traumatique, a été étudiée dans ce travail au travers de deux sujets d'étude : les hallucinations acoustico-verbales de l'enfant et de l'adolescent non psychotique (PROJET 1) et les troubles olfactifs persistants post Covid-19 en population adulte (PROJET 2). Il s'agissait de mettre en évidence une compréhension clinique de l'articulation des fonctions cognitives, impactées par un événement traumatique, avec l'évolution symptomatique entre le TSPT et le trouble psychotique et où le trouble de perception serait présent comme une étape intermédiaire dans l'évolution de ce continuum. Cette hypothèse clinique était soutenue par les travaux de littérature étudiant le psycho traumatisme et ses pathologies psychiatriques associées ainsi que les troubles de perception et a permis de constituer les protocoles de ces études.

PROJET 1 : Dans la première étude réalisée en population pédiatrique générale, les émotions négatives (tristesse, peur, colère) étaient significativement retrouvées dans le groupe ayant des HAV persistantes à 6 mois. Ces HAV persistantes étaient à leur tour significativement associées au diagnostic de TSPT ($p=0,01$). La deuxième étude, cette fois-ci réalisée au sein d'une population pédiatrique clinique avec TSPT, retrouvait les mêmes résultats significatifs concernant l'association des émotions négatives (sentiment de culpabilité du patient et malveillance des HAV) et la persistance des HAV. Les émotions négatives (dégout, peur et colère et les diagnostics de dépression et d'anxiété) étaient ici également associées à la persistance du TSPT à 6 mois. Si dans cette deuxième étude, la persistance des HAV n'était pas significativement liée à la persistance du TSPT, elle est significativement associée à l'émergence du diagnostic de trouble psychotique à 6 mois ($p=0,01$). Ainsi les cognitions émotionnelles (émotions négatives) interagissent avec les cognitions sensorielles (trouble de perception de type HAV) et poussent ensemble vers la persistance des symptômes jusqu'à représenter un facteur de risque de mauvaise évolution psychiatrique.

PROJET 2 : Cette étude a mis en évidence que les cognitions sensorielles (distorsion olfactive persistante) étaient significativement associées et corrélées à des émotions négatives (qualité de vie, perte de plaisir). L'impact de la distorsion sensorielle est particulièrement mis en évidence dans cette étude. Les patients avec une distorsion sensorielle (parosmie, phantosmie) étaient plus significativement impactés sur le plan émotionnel que les patients qui ne présentaient plus de perception sensorielle (anosmie). Bien qu'ils aient « objectivement » retrouvés l'odorat au test psychophysique, les patients qui percevaient « subjectivement » la persistance d'un trouble olfactif répondaient aux symptômes de TSPT et étaient émotionnellement plus impactés (qualité de vie, perte de plaisir, anxiété et dépression).

Nos travaux mettent en évidence que les cognitions sensorielles et émotionnelles, après un événement traumatique, sont significativement liées entre elles. Leur articulation participe à l'installation et au maintien des troubles de perception. Elles interviennent également dans l'évolution de la clinique post traumatique, le TSPT et les autres troubles psychiatriques associés dont le trouble psychotique. La place des cognitions sociales n'a pas été significativement démontrée dans nos résultats. Ce résultat en décalage avec les données de la littérature se justifie par des questionnements méthodologiques de nos protocoles d'études.

Nos travaux montrent également la variabilité clinique du psycho traumatisme venant questionner les critères DSM 5 du diagnostic de TSPT. La littérature scientifique ainsi que nos résultats montrent que la subjectivité du vécu traumatique est significatif au diagnostic de TSPT, illustré notamment par le TSPT

diagnostiqué secondairement aux distorsions sensorielles et expériences hallucinatoires. Enfin, l'instabilité des symptômes post traumatique que nous observons dans nos résultats nous rapprochent d'une lecture dimensionnelle, voire en réseau, dans la compréhension clinique des troubles de perception post traumatique. L'instabilité symptomatique d'un patient après un évènement traumatique nécessite donc des réévaluations régulières afin de surveiller la présence de facteur de risque de mauvaise évolution dans une prise en charge préventive ciblée. Des thérapies axées sur les cognitions sensorielles et émotionnelles seraient ainsi à privilégier dans la prise en charge de troubles de perception post traumatique. Différentes pistes thérapeutiques sont actuellement en cours d'études dans les travaux scientifiques récents de la littérature mais également au sein de notre équipe de recherche.

BIBLIOGRAPHIE

- Aas, Monica, Ole A. Andreassen, Sofie R. Aminoff, Ann Færden, Kristin L. Romm, Ragnar Nesvåg, Akiah O. Berg, Carmen Simonsen, Ingrid Agartz, et Ingrid Melle. 2016. « A History of Childhood Trauma Is Associated with Slower Improvement Rates: Findings from a One-Year Follow-up Study of Patients with a First-Episode Psychosis ». *BMC Psychiatry* 16 (mai):126. <https://doi.org/10.1186/s12888-016-0827-4>.
- Abajobir, Amanuel Alemu, Steve Kisely, James G. Scott, Gail Williams, Alexandra Clavarino, Lane Strathearn, et Jake Moses Najman. 2017. « Childhood Maltreatment and Young Adulthood Hallucinations, Delusional Experiences, and Psychosis: A Longitudinal Study ». *Schizophrenia Bulletin* 43 (5): 1045-55. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw175>.
- Acevedo, Bianca, Elaine Aron, Sarah Pospos, et Dana Jessen. 2018. « The functional highly sensitive brain: a review of the brain circuits underlying sensory processing sensitivity and seemingly related disorders ». *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 373 (1744): 20170161. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0161>.
- Adams, Rosie, Sally Ohlsen, et Emily Wood. 2020. « Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) for the Treatment of Psychosis: A Systematic Review ». *European Journal of Psychotraumatology* 11 (1): 1711349. <https://doi.org/10.1080/20008198.2019.1711349>.
- Adolphs, Ralph. 2001. « The neurobiology of social cognition ». *Current Opinion in Neurobiology* 11 (2): 231-39. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(00\)00202-6](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(00)00202-6).
- . 2002. « Neural Systems for Recognizing Emotion ». *Current Opinion in Neurobiology* 12 (2): 169-77. [https://doi.org/10.1016/s0959-4388\(02\)00301-x](https://doi.org/10.1016/s0959-4388(02)00301-x).
- . 2009. « The Social Brain: Neural Basis of Social Knowledge ». *Annual review of psychology* 60:693-716. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.60.110707.163514>.
- . 2010. « What Does the Amygdala Contribute to Social Cognition? » *Annals of the New York Academy of Sciences* 1191 (1): 42-61. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05445.x>.
- Ahmedy, Fatimah, Mazlina Mazlan, Mahmoud Danaee, et Mohd Zulkiflee Abu Bakar. 2020. « Post-Traumatic Brain Injury Olfactory Dysfunction: Factors Influencing Quality of Life ». *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 277 (5): 1343-51. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-05823-0>.
- Akerlund, A., M. Bende, et C. Murphy. 1995. « Olfactory Threshold and Nasal Mucosal Changes in Experimentally Induced Common Cold ». *Acta Oto-Laryngologica* 115 (1): 88-92. <https://doi.org/10.3109/00016489509133353>.
- Al Falasi, Buthaina, Mouza Al Mazrouei, Mai Al Ali, Maithah Al Dhamani, Aisha Al Ali, Mariam Al Kindi, Murat Dalkilinc, et al. 2021. « Prevalence and Determinants of Immediate and Long-Term PTSD Consequences of Coronavirus-Related (CoV-1 and CoV-2) Pandemics among Healthcare Professionals: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18 (4): 2182. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042182>.
- American Psychiatric Association. 2013a. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)*. Washington DC.
- . 2013b. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM5)*. Washington DC.
- Anketell, Caroline, Martin J. Dorahy, et David Curran. 2010. « A Preliminary Qualitative Investigation of Voice Hearing and Its Association with Dissociation in Chronic PTSD ». *Journal of Trauma & Dissociation* 12 (1): 88-101. <https://doi.org/10.1080/15299732.2010.514844>.
- Apps, Matthew A. J., Matthew F. S. Rushworth, et Steve W. C. Chang. 2016. « The Anterior Cingulate Gyrus and Social Cognition: Tracking the Motivation of Others ». *Neuron* 90 (4): 692-707. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.04.018>.
- Arellano, Michael A. Ramirez de, D. Russell Lyman, Lisa Jobe-Shields, Preethy George, Richard H. Dougherty, Allen S. Daniels, Sushmita Shoma Ghose, Larke Huang, et Miriam E. Delphin-Rittmon. 2014. « Trauma-Focused Cognitive-Behavioral Therapy for Children and

- Adolescents: Assessing the Evidence ». *Psychiatric Services*, juillet.
<https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300255>.
- Armour, Cherie, Ask Elklit, et M. Shevlin. 2010. « Attachment typologies and posttraumatic stress disorder (PTSD), depression and anxiety: a latent profile analysis approach: Mental Well-Being Conference ». In .
- Armour, Cherie, Eiko I. Fried, Marie K. Deserno, Jack Tsai, et Robert H. Pietrzak. 2017. « A Network Analysis of DSM-5 Posttraumatic Stress Disorder Symptoms and Correlates in U.S. Military Veterans ». *Journal of Anxiety Disorders* 45 (janvier):49-59.
<https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2016.11.008>.
- Ashbaugh, Ar, S Houle-Johnson, C Herbert, W El-Hage, et A Brunet. 2016. « Psychometric Validation of the English and French Versions of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5) ». *PLoS One* 11 (10). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161645>.
- Askenazy, F., G. Dupuis, E. Dor, K. Lestideau, A. Meynadier, et M. Myquel. 2009. « Clinique des hallucinations auditives chez l'enfant non psychotique ». *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 57 (1): 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2007.07.012>.
- Askenazy, Florence, Karine Lestideau, Anne Meynadier, Emmanuelle Dor, Martine Myquel, et Yves Lecrubier. 2007. « Auditory Hallucinations in Pre-Pubertal Children ». *European Child & Adolescent Psychiatry* 16 (6): 411-15. <https://doi.org/10.1007/s00787-006-0577-9>.
- Au, Teresa M., Benjamin D. Dickstein, Jonathan S. Comer, Kristalyn Salters-Pedneault, et Brett T. Litz. 2013. « Co-Occurring Posttraumatic Stress and Depression Symptoms after Sexual Assault: A Latent Profile Analysis ». *Journal of Affective Disorders* 149 (1-3): 209-16.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.01.026>.
- Aug, R. G., et B. S. Ables. 1971. « Hallucinations in Nonpsychotic Children ». *Child Psychiatry and Human Development* 1 (3): 152-67.
- Auxéméry, Y. 2011. « Différencier les expériences psychotiques non pathologiques de prodromes psychotiques schizophréniques. Un enjeu clinique et thérapeutique ». *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 169 (9): 564-69.
<https://doi.org/10.1016/j.amp.2011.02.019>.
- Auxéméry, Yann. 2018. « Post-Traumatic Psychiatric Disorders: PTSD Is Not the Only Diagnosis ». *Presse Medicale (Paris, France: 1983)* 47 (5): 423-30.
<https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.12.006>.
- Axelrod, Vadim, D. Samuel Schwarzkopf, Sharon Gilaie-Dotan, et Geraint Rees. 2017. « Perceptual Similarity and the Neural Correlates of Geometrical Illusions in Human Brain Structure ». *Scientific Reports* 7 (janvier):39968. <https://doi.org/10.1038/srep39968>.
- Ayer, Lynsay, Carla Kmett Danielson, Ananda B. Amstadter, Ken Ruggiero, Ben Saunders, et Dean Kilpatrick. 2011. « Latent Classes of Adolescent Posttraumatic Stress Disorder Predict Functioning and Disorder after 1 Year ». *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 50 (4): 364-75. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.01.004>.
- Ayres, A. Jean. 1972. *Sensory Integration and Learning Disorders*. Western Psychological Services.
 ———. 1974. *The Development of Sensory Integrative Theory and Practice: A Collection of the Works of A. Jean Ayres*. Kendall/Hunt Publishing Company.
- Bachelier, Delphine, Florence Roger-Kosiorowski, et Didier Roch. 2019. « Les épreuves de la NEPSY-II ». In *Le bilan avec la NEPSY-II*, 55-285. Les outils du psychologue. Paris: Dunod.
<https://www.cairn.info/le-bilan-avec-la-nepsy-ii--9782100788088-p-55.htm>.
- Badcock, Johanna C., et Kenneth Hugdahl. 2012. « Cognitive mechanisms of auditory verbal hallucinations in psychotic and non-psychotic groups ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 36 (1): 431-38. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.07.010>.
- Baek, Jinhee, Sukchan Lee, Taesup Cho, Seong-Wook Kim, Minsoo Kim, Yongwoo Yoon, Ko Keun Kim, et al. 2019. « Neural Circuits Underlying a Psychotherapeutic Regimen for Fear Disorders ». *Nature* 566 (7744): 339-43. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-0931-y>.

- Bartels-Velthuis, A. A., E. M. A. Blijd-Hoogewys, et J. van Os. 2011. « Better Theory-of-Mind Skills in Children Hearing Voices Mitigate the Risk of Secondary Delusion Formation ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 124 (3): 193-97. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01699.x>.
- Bartels-Velthuis, A. A., G. van de Willige, J. A. Jenner, D. Wiersma, et J. van Os. 2012. « Auditory Hallucinations in Childhood: Associations with Adversity and Delusional Ideation ». *Psychological Medicine* 42 (3): 583-93. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001590>.
- Bartels-Velthuis, A. A., J. T. W. Wigman, J. A. Jenner, R. Bruggeman, et J. van Os. 2016. « Course of Auditory Vocal Hallucinations in Childhood: 11-Year Follow-up Study ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 134 (1): 6-15. <https://doi.org/10.1111/acps.12571>.
- Bartels-Velthuis, A. A., G. van de Willige, J. A. Jenner, D. Wiersma, et J. van Os. 2012. « Auditory Hallucinations in Childhood: Associations with Adversity and Delusional Ideation ». *Psychological Medicine* 42 (3): 583-93. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001590>.
- Bartels-Velthuis, Agna A., Jack A. Jenner, Gerard van de Willige, Jim van Os, et Durk Wiersma. 2010. « Prevalence and Correlates of Auditory Vocal Hallucinations in Middle Childhood ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 196 (1): 41-46. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.065953>.
- Bartels-Velthuis, Agna A., Jack A. Jenner, Gerard van de Willige, Jim van Os, et Durk Wiersma. 2010. « Prevalence and Correlates of Auditory Vocal Hallucinations in Middle Childhood ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 196 (1): 41-46. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.065953>.
- Bartels-Velthuis, Agna A., Gerard van de Willige, Jack A. Jenner, Jim van Os, et Durk Wiersma. 2011. « Course of Auditory Vocal Hallucinations in Childhood: 5-Year Follow-up Study ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 199 (4): 296-302. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.110.086918>.
- Barzilay, Ran, Lauren K. White, Monica E. Calkins, Tyler M. Moore, Jami F. Young, Daniel H. Wolf, Theodore D. Satterthwaite, Ruben C. Gur, et Raquel E. Gur. 2018. « Sex-Specific Association Between High Traumatic Stress Exposure and Social Cognitive Functioning in Youths ». *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 3 (10): 860-67. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.06.002>.
- Bastien, Claude, et Mireille Bastien-Toniazzo. 2002. « Les émotions en psychologie cognitive ». In *Émotions et cognitions*, 73-103. Neurosciences & cognition. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur. <https://www.cairn.info/emotion-et-cognitions--9782804139902-p-73.htm>.
- Beattie, Nicola, Ciaran Shannon, Michele Kavanagh, et Ciaran Mulholland. 2009. « Predictors of PTSD Symptoms in Response to Psychosis and Psychiatric Admission ». *The Journal of Nervous and Mental Disease* 197 (1): 56-60. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31819273a8>.
- Beauchamp, Miriam H., et Vicki Anderson. 2010. « SOCIAL: An Integrative Framework for the Development of Social Skills ». *Psychological Bulletin* 136 (1): 39-64. <https://doi.org/10.1037/a0017768>.
- Beaudoin, Cindy, et Miriam H. Beauchamp. 2020. « Social Cognition ». *Handbook of Clinical Neurology* 173:255-64. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64150-2.00022-8>.
- Belin, Pascal. 2006. « Voice Processing in Human and Non-Human Primates ». *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 361 (1476): 2091-2107. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1933>.
- Bell, Caroline J., James A. Foulds, L. John Horwood, Roger T. Mulder, et Joseph M. Boden. 2019. « Childhood Abuse and Psychotic Experiences in Adulthood: Findings from a 35-Year Longitudinal Study ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 214 (3): 153-58. <https://doi.org/10.1192/bjp.2018.264>.
- Berg, David P. G. van den, Berber M. van der Vleugel, Paul A. J. M. de Bont, Anton B. P. Staring, Tamar Kraan, Helga Ising, Carlijn de Roos, Ad de Jongh, Agnes van Minnen, et Mark van

- der Gaag. 2016. « Predicting Trauma-Focused Treatment Outcome in Psychosis ». *Schizophrenia Research* 176 (2-3): 239-44. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.07.016>.
- Berrios, G. E. 1996. *The History of Mental Symptoms: Descriptive Psychopathology Since the Nineteenth Century*. Cambridge University Press.
- Berry, Katherine, Sarah Ford, Lorna Jellicoe-Jones, et Gillian Haddock. 2013. « PTSD Symptoms Associated with the Experiences of Psychosis and Hospitalisation: A Review of the Literature ». *Clinical Psychology Review* 33 (4): 526-38. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.01.011>.
- Best, Nicole T., et Peter Mertin. 2007. « Correlates of Auditory Hallucinations in Nonpsychotic Children ». *Clinical Child Psychology and Psychiatry* 12 (4): 611-23.
- Birchwood, M., et P. Chadwick. 1997a. « The Omnipotence of Voices: Testing the Validity of a Cognitive Model ». *Psychological Medicine* 27 (6): 1345-53.
- . 1997b. « The Omnipotence of Voices: Testing the Validity of a Cognitive Model ». *Psychological Medicine* 27 (6): 1345-53.
- Bisson, Jonathan I., Anke Ehlers, Rosa Matthews, Stephen Pilling, David Richards, et Stuart Turner. 2007. « Psychological Treatments for Chronic Post-Traumatic Stress Disorder. Systematic Review and Meta-Analysis ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 190 (février):97-104. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.021402>.
- Blanc, L., F. Askenazy, et L. E. Dumas. 2021. « Clinique des hallucinations acoustico-verbales chez les enfants et les adolescents dans les suites d'un trouble de stress post-traumatique : illustration en cas cliniques ». *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, juillet. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2021.06.002>.
- Blevins, Ca, Fw Weathers, Mt Davis, Tk Witte, et JI Domino. 2015. « The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation ». *Journal of Traumatic Stress* 28 (6). <https://doi.org/10.1002/jts.22059>.
- Blom, Marloes, et Riëtta Oberink. 2012. « The Validity of the DSM-IV PTSD Criteria in Children and Adolescents: A Review ». *Clinical Child Psychology and Psychiatry* 17 (4): 571-601. <https://doi.org/10.1177/1359104511426408>.
- Bloomfield, Michael A. P., Tinya Chang, Maximillian J. Woodl, Laura M. Lyons, Zhen Cheng, Clarissa Bauer-Staeb, Catherine Hobbs, et al. 2021. « Psychological Processes Mediating the Association between Developmental Trauma and Specific Psychotic Symptoms in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 20 (1): 107-23. <https://doi.org/10.1002/wps.20841>.
- Bochicchio, Vincenzo, Selene Mezzalira, Nelson Mauro Maldonato, Elena Cantone, et Cristiano Scandurra. 2023. « Olfactory-Related Quality of Life Impacts Psychological Distress in People with COVID-19: The Affective Implications of Olfactory Dysfunctions ». *Journal of Affective Disorders* 323 (février):741-47. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.12.049>.
- Bonnard-Couton, Valérie, Sarah Raymond, Sandrine Bedu, Michèle Battista, et Florence Askenazy. 2019. « Approche sensorielle du psychotraumatisme auprès de jeunes enfants victimes de l'attentat de Nice du 14 juillet 2016 : de la réactivité à la régulation ». *La psychiatrie de l'enfant* 62 (2): 351-67. <https://doi.org/10.3917/psyse.622.0351>.
- Borsboom, Denny. 2017a. « A Network Theory of Mental Disorders ». *World Psychiatry* 16 (1): 5-13. <https://doi.org/10.1002/wps.20375>.
- . 2017b. « Mental disorders, network models, and dynamical systems ». In *Philosophical issues in psychiatry IV: Classification of psychiatric illness*, 80-97. International perspectives in philosophy and psychiatry. New York, NY, US: Oxford University Press.
- Bortolon, Catherine, et Stéphane Raffard. 2019. « Affective and Cognitive Factors Associated with Hallucination Proneness in the General Population: The Role of Shame and Trauma-Related Intrusions ». *Cognitive Neuropsychiatry* 24 (6): 406-20. <https://doi.org/10.1080/13546805.2019.1670152>.

- Boscolo-Rizzo, Paolo, Francesco Guida, Jerry Polesel, Alberto Vito Marcuzzo, Paolo Antonucci, Vincenzo Capriotti, Erica Sacchet, et al. 2022. « Self-Reported Smell and Taste Recovery in Coronavirus Disease 2019 Patients: A One-Year Prospective Study ». *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology: Official Journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): Affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 279 (1): 515-20. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06839-w>.
- Botvinick, M., et J. Cohen. 1998. « Rubber Hands “feel” Touch That Eyes See ». *Nature* 391 (6669): 756. <https://doi.org/10.1038/35784>.
- Bourgou, S., S. Halayem-Dhouib, A. Bouden, I. Amado, et M.B. Halayem. 2012. « Theory of Mind in Early Onset Schizophrenia ». *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 60 (5): S239. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2012.04.584>.
- Bourvis, Nadège, Magi Singer, Catherine Saint-georges, Nicolas Bodeau, Mohamed Chetouani, et David Cohen. 2018. « Pre-linguistic infants employ complex communicative loops to engage mothers in social exchanges and repair interaction ruptures ». *Royal Society Open Science* 5 (janvier):170274. <https://doi.org/10.1098/rsos.170274>.
- Bowlby, John. 1980. *Attachment and Loss*. Basic Books.
- Brady, K. T., T. K. Killeen, T. Brewerton, et S. Lucerini. 2000. « Comorbidity of Psychiatric Disorders and Posttraumatic Stress Disorder ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 61 Suppl 7:22-32.
- Brämerson, A, S Nordin, et M Bende. 2007. « Clinical Experience with Patients with Olfactory Complaints, and Their Quality of Life ». *Acta Oto-Laryngologica* 127 (2). <https://doi.org/10.1080/00016480600801357>.
- Brandão Neto, D, Ma Fornazieri, C Dib, Rc Di Francesco, Rl Doty, Rl Voegels, et Fr Pinna. 2021. « Chemosensory Dysfunction in COVID-19: Prevalences, Recovery Rates, and Clinical Associations on a Large Brazilian Sample ». *Otolaryngology--Head and Neck Surgery : Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 164 (3). <https://doi.org/10.1177/0194599820954825>.
- Breslau, Naomi, Glenn C. Davis, et Lonni R. Schultz. 2003. « Posttraumatic Stress Disorder and the Incidence of Nicotine, Alcohol, and Other Drug Disorders in Persons Who Have Experienced Trauma ». *Archives of General Psychiatry* 60 (3): 289-94. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.3.289>.
- Brewin, C. R., B. Andrews, et S. Rose. 2000. « Fear, Helplessness, and Horror in Posttraumatic Stress Disorder: Investigating DSM-IV Criterion A2 in Victims of Violent Crime ». *Journal of Traumatic Stress* 13 (3): 499-509. <https://doi.org/10.1023/A:1007741526169>.
- Brewin, Chris R., et Neil Burgess. 2014. « Contextualisation in the Revised Dual Representation Theory of PTSD: A Response to Pearson and Colleagues ». *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 45 (1): 217-19. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2013.07.011>.
- Brewin, Chris R., James D. Gregory, Michelle Lipton, et Neil Burgess. 2010. « Intrusive Images in Psychological Disorders: Characteristics, Neural Mechanisms, and Treatment Implications ». *Psychological Review* 117 (1): 210-32. <https://doi.org/10.1037/a0018113>.
- Brewin, Chris R., et Trishna Patel. 2010. « Auditory Pseudohallucinations in United Kingdom War Veterans and Civilians with Posttraumatic Stress Disorder ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 71 (4): 419-25. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05469blu>.
- Brown, George W., Tom K. J. Craig, Tirril O. Harris, et Rachel V. Handley. 2008. « Parental maltreatment and adulthood cohabiting partnerships: A life-course study of adult chronic depression — 4 ». *Journal of Affective Disorders* 110 (1): 115-25. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.01.015>.
- Bruner, Jerome Seymour, Jacqueline J. Goodnow, et George A. Austin. 1977. *A Study of Thinking*. R. E. Krieger Publishing Company.

- Bruun, R. D., et C. L. Budman. 1999. « Hallucinations in Nonpsychotic Children ». *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 38 (11): 1328-29. <https://doi.org/10.1097/00004583-199911000-00003>.
- Burke, P., M. DelBeccaro, E. McCauley, et C. Clark. 1985. « Hallucinations in Children ». *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 24 (1): 71-75.
- Burr, Christian, Joachim K. Schnackenberg, et Frank Weidner. 2022. « Talk-Based Approaches to Support People Who Are Distressed by Their Experience of Hearing Voices: A Scoping Review ». *Frontiers in Psychiatry* 13:983999. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.983999>.
- Butowt, Rafal, Katarzyna Bilinska, et Christopher S. von Bartheld. 2023. « Olfactory Dysfunction in COVID-19: New Insights into the Underlying Mechanisms ». *Trends in Neurosciences* 46 (1): 75-90. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2022.11.003>.
- C. Spielberger, R. Gorsuch, R. Lushene, R., Vagg, et G.A. Jacobs. 1983. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory: STAI*. Palo Alto: CA: Consulting Psychologists Press.
- Calder, A. J., A. D. Lawrence, et A. W. Young. 2001. « Neuropsychology of Fear and Loathing ». *Nature Reviews. Neuroscience* 2 (5): 352-63. <https://doi.org/10.1038/35072584>.
- Carletto, Sara, et Marco Pagani. 2017. « Corrélat neurobiologiques des traumatismes et de l'état de stress post-traumatique ». In *Pratique de la psychothérapie EMDR*, 219-34. Psychothérapies. Paris: Dunod. <https://doi.org/10.3917/dunod.tarqu.2017.01.0219>.
- Carmassi, Claudia, Carlo Antonio Bertelloni, Annalisa Cordone, Andrea Cappelli, Enrico Massimetti, Valerio Dell'Oste, et Liliana Dell'Osso. 2020. « Exploring Mood Symptoms Overlap in PTSD Diagnosis: ICD-11 and DSM-5 Criteria Compared in a Sample of Subjects with Bipolar Disorder ». *Journal of Affective Disorders* 276 (novembre):205-11. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.06.056>.
- Carrillo-Larco, Rodrigo M., et Carlos Altez-Fernandez. 2020. « Anosmia and dysgeusia in COVID-19: A systematic review ». *Wellcome Open Research* 5 (mai). <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15917.1>.
- Carrington, SJ, et AJ Bailey. 2009. « Are There Theory of Mind Regions in the Brain? A Review of the Neuroimaging Literature ». <https://doi.org/10.1002/hbm.20671>.
- Cavelti, Marialuisa, Katherine Thompson, Carol Hulbert, Jennifer Betts, Henry Jackson, Shona Francey, et Andrew Chanen. 2019. « Preliminary Evidence for the Cognitive Model of Auditory Verbal Hallucinations in Youth With Borderline Personality Disorder ». *Frontiers in Psychiatry* 10:292. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00292>.
- Cerimele, Joseph M., Amy M. Bauer, John C. Fortney, et Mark S. Bauer. 2017. « Patients With Co-Occurring Bipolar Disorder and Posttraumatic Stress Disorder: A Rapid Review of the Literature ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 78 (5): e506-14. <https://doi.org/10.4088/JCP.16r10897>.
- Chadwick, P., et M. Birchwood. 1994. « The Omnipotence of Voices. A Cognitive Approach to Auditory Hallucinations ». *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 164 (2): 190-201.
- Chadwick, Paul, Susan Lees, et Max Birchwood. 2000a. « The Revised Beliefs About Voices Questionnaire (BAVQ-R) ». *The British Journal of Psychiatry* 177 (3): 229-32. <https://doi.org/10.1192/bjp.177.3.229>.
- . 2000b. « The Revised Beliefs About Voices Questionnaire (BAVQ-R) ». *The British Journal of Psychiatry* 177 (3): 229-32. <https://doi.org/10.1192/bjp.177.3.229>.
- Chambers, W. J., J. Puig-Antich, M. A. Tabrizi, et M. Davies. 1982. « Psychotic Symptoms in Prepubertal Major Depressive Disorder ». *Archives of General Psychiatry* 39 (8): 921-27.
- Chapot, Camille, Bérengère Guillery-Girard, Jacques Dayan, Pierre Gagnepain, Denis Peschanski, et Francis Eustache. 2019. « Chapitre 9. Le trouble de stress post-traumatique. Modèles neuropsychologiques et prise en charge ». In *Neuropsychologie en psychiatrie*, 177-206. Neuropsychologie. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur. <https://doi.org/10.3917/dbu.amiev.2019.01.0177>.

- Chatziioannidis, Stylianos, Christina Andreou, Agorastos Agorastos, Stergios Kaprinis, Yanni Malliaris, George Garyfallos, et Vasilios P. Bozikas. 2019. « The Role of Attachment Anxiety in the Relationship between Childhood Trauma and Schizophrenia-Spectrum Psychosis ». *Psychiatry Research* 276:223-31. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.05.021>.
- Chen, Xiaca, Wanjun Guo, Liangming Yu, Dan Luo, Leling Xie, et Jiajun Xu. 2021. « Association Between Anxious Symptom Severity and Olfactory Impairment in Young Adults with Generalized Anxiety Disorder: A Case-Control Study ». *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 17:2877-83. <https://doi.org/10.2147/NDT.S314857>.
- Cheng, Jin, Yiming Liang, Lin Fu, et Zhengkui Liu. 2020. « The Relationship between PTSD and Depressive Symptoms among Children after a Natural Disaster: A 2-Year Longitudinal Study ». *Psychiatry Research* 292 (octobre):113296. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113296>.
- Chisholm, Brock, Daniel Freeman, et Anne Cooke. 2006. « Identifying Potential Predictors of Traumatic Reactions to Psychotic Episodes ». *The British Journal of Clinical Psychology* 45 (Pt 4): 545-59. <https://doi.org/10.1348/014466505X90136>.
- Christophe, Véronique. 1998. « Les processus cognitifs dans l'élaboration de l'émotion ». In *Les Émotions : Tour d'horizon des principales théories*, 23-60. Savoirs Mieux. Villeneuve d'Ascq: Presses universitaires du Septentrion. <https://books.openedition.org/septentrion/51003>.
- Classen, Catherine C., Lesley Hughes, Carrie Clark, Bonilyn Hill Mohammed, Patricia Woods, et Brendan Beckett. 2021. « A Pilot RCT of A Body-Oriented Group Therapy For Complex Trauma Survivors: An Adaptation of Sensorimotor Psychotherapy ». *Journal of Trauma & Dissociation: The Official Journal of the International Society for the Study of Dissociation (ISSD)* 22 (1): 52-68. <https://doi.org/10.1080/15299732.2020.1760173>.
- Coelho, Daniel H., Evan R. Reiter, Serenity G. Budd, Yongyun Shin, Zachary A. Kons, et Richard M. Costanzo. 2021. « Quality of Life and Safety Impact of COVID-19 Associated Smell and Taste Disturbances ». *American Journal of Otolaryngology* 42 (4): 103001. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2021.103001>.
- Concina, Giulia, Marco Cambiaghi, Annamaria Renna, et Benedetto Sacchetti. 2018. « Coherent Activity between the Prelimbic and Auditory Cortex in the Slow-Gamma Band Underlies Fear Discrimination ». *Journal of Neuroscience* 38 (39): 8313-28. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0540-18.2018>.
- Convertino, Alexandra D., et Rebecca R. Mendoza. 2023. « Posttraumatic Stress Disorder, Traumatic Events, and Longitudinal Eating Disorder Treatment Outcomes: A Systematic Review ». *The International Journal of Eating Disorders* 56 (6): 1055-74. <https://doi.org/10.1002/eat.23933>.
- Copolov, David L., Andrew Mackinnon, et Tom Trauer. 2004. « Correlates of the affective impact of auditory hallucinations in psychotic disorders ». *Schizophrenia Bulletin* 30 (1): 163-71. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007060>.
- Coronas, R., O. Gallardo, M. J. Moreno, D. Suárez, G. García-Parés, et J. M. Menchón. 2011. « Heart Rate Measured in the Acute Aftermath of Trauma Can Predict Post-Traumatic Stress Disorder: A Prospective Study in Motor Vehicle Accident Survivors ». *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 26 (8): 508-12. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.06.006>.
- Corstens, Dirk, et Eleanor Longden. 2013. « The origins of voices: Links between life history and voice hearing in a survey of 100 cases ». *Psychosis: Psychological, Social and Integrative Approaches* 5 (3): 270-85. <https://doi.org/10.1080/17522439.2013.816337>.
- Cortese, Bernadette M., Aicko Y. Schumann, Ashley N. Howell, Patrick A. McConnell, Qing X. Yang, et Thomas W. Uhde. 2017. « Preliminary evidence for differential olfactory and trigeminal processing in combat veterans with and without PTSD ». *NeuroImage : Clinical* 17 (septembre):378-87. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.09.018>.
- Costa, Klinger V.T. da, Aline Tenório Lins Carnaúba, Katianne Wanderley Rocha, Kelly Cristina Lyra de Andrade, Sonia M.S. Ferreira, et Pedro de L. Menezes. 2020. « Olfactory and taste

- disorders in COVID-19: a systematic review ». *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, juin. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.05.008>.
- Costello A, Edelbrock C, Dulcan MK, Kalas R, et Klaric SH. 1984. *Development and Testing of the NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children in a Clinic Population. Final Report (contract RFP-DB-81-0027)*,. Center for Epidemiologic Studies, NIMH, Rockville, MD.
- Costello, Elizabeth J., Craig S. Edelbrock, et Anthony J. Costello. 1985. « Validity of the NIMH Diagnostic Interview Schedule for Children: A comparison between psychiatric and pediatric referrals ». *Journal of Abnormal Child Psychology* 13 (4): 579-95. <https://doi.org/10.1007/BF00923143>.
- Cotter, Jack, Cali Bartholomeusz, Alicia Papas, Kelly Allott, Barnaby Nelson, Alison R Yung, et Andrew Thompson. 2017. « Examining the Association between Social Cognition and Functioning in Individuals at Ultra-High Risk for Psychosis ». *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 51 (1): 83-92. <https://doi.org/10.1177/0004867415622691>.
- Couette, Maryline, Stephane Mouchabac, Vladimir Adrien, Vanessa Cagnone, Alexis Bourla, et Florian Ferreri. 2022. « Functional neuro-anatomy of social cognition in posttraumatic stress disorder: A systematic review ». *Psychiatry Research* 315 (septembre):114729. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114729>.
- Couette, Maryline, Stéphane Mouchabac, Alexis Bourla, Philippe Nuss, et Florian Ferreri. 2020. « Social Cognition in Post-Traumatic Stress Disorder: A Systematic Review ». *The British Journal of Clinical Psychology* 59 (2): 117-38. <https://doi.org/10.1111/bjc.12238>.
- Couture, Shannon M., David L. Penn, et David L. Roberts. 2006. « The Functional Significance of Social Cognition in Schizophrenia: A Review ». *Schizophrenia Bulletin* 32 Suppl 1 (octobre):S44-63. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl029>.
- Cramer, Angélique O. J., Lourens J. Waldorp, Han L. J. van der Maas, et Denny Borsboom. 2010. « Comorbidity: A Network Perspective ». *The Behavioral and Brain Sciences* 33 (2-3): 137-50; discussion 150-193. <https://doi.org/10.1017/S0140525X09991567>.
- Croes, C. F., R. van Grunsven, A. B. P. Staring, D. P. G. van den Berg, A. de Jongh, et M. van der Gaag. 2014. « [Imagery in psychosis: EMDR as a new intervention in the treatment of delusions and auditory hallucinations] ». *Tijdschrift Voor Psychiatrie* 56 (9): 568-76.
- Croft, Jazz, David Martin, Paul Madley-Dowd, Daniela Strelchuk, Jonathan Davies, Jon Heron, Christoph Teufel, et Stanley Zammit. 2021. « Childhood Trauma and Cognitive Biases Associated with Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *PloS One* 16 (2): e0246948. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246948>.
- Crompton, Laura, Yael Lahav, et Zahava Solomon. 2017. « Auditory hallucinations and PTSD in ex-POWS ». *Journal of Trauma & Dissociation* 18 (5): 663-78. <https://doi.org/10.1080/15299732.2016.1267682>.
- Croy, Ilona, Anja Symmank, Julia Schellong, Cornelia Hummel, Johannes Gerber, Peter Joraschky, et Thomas Hummel. 2014. « Olfaction as a marker for depression in humans ». *Journal of Affective Disorders* 160 (mai):80-86. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.12.026>.
- Da Silva Neves, Rui. 2011. « Émotion et cognition ». In *Psychologie cognitive*, 2e éd.:103-20. 128. Paris: Armand Colin. <https://www.cairn.info/psychologie-cognitive--9782200270186-p-103.htm>.
- Daalman, K., K. M. J. Dieren, E. M. Derks, R. van Lutterveld, R. S. Kahn, et Iris E. C. Sommer. 2012. « Childhood Trauma and Auditory Verbal Hallucinations ». *Psychological Medicine* 42 (12): 2475-84. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000761>.
- Daalman, Kirstin, Marco P. M. Boks, Kelly M. J. Dieren, Antoin D. de Weijer, Jan Dirk Blom, René S. Kahn, et Iris E. C. Sommer. 2011. « The Same or Different? A Phenomenological Comparison of Auditory Verbal Hallucinations in Healthy and Psychotic Individuals ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 72 (3): 320-25. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05797yel>.
- Darwin, Charles, et Phillip Prodger. 1872. *The Expression of the Emotions in Man and Animals*. Oxford University Press.

- Davis, M., et P. J. Whalen. 2001. « The Amygdala: Vigilance and Emotion ». *Molecular Psychiatry* 6 (1): 13-34. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000812>.
- De Loore, Ellen, Nicole Gunther, Marjan Drukker, Frans Feron, Bernard Sabbe, Dirk Deboutte, Jim van Os, et Inez Myin-Germeys. 2011a. « Persistence and outcome of auditory hallucinations in adolescence: A longitudinal general population study of 1800 individuals ». *Schizophrenia Research* 127 (1–3): 252-56. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.01.015>.
- . 2011b. « Persistence and outcome of auditory hallucinations in adolescence: A longitudinal general population study of 1800 individuals ». *Schizophrenia Research* 127 (1–3): 252-56. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.01.015>.
- De Sousa Machado, A, F Sousa, A Silva, et L Meireles. 2023. « Visual Analog Scale and Olfactory Objective Tests in Hyposmia Patients: Is There a Link? » *Cureus* 15 (2). <https://doi.org/10.7759/cureus.34712>.
- Dellanoce, F., Z. Dubus, M. Vidal, C. Vigourt, et T. Rabeyron. 2024. « Une nouvelle prise en charge innovante dans le traitement des troubles de stress post-traumatique : la thérapie assistée par MDMA, approche historique et analyse des protocoles actuels ». *Pratiques Psychologiques* 30 (1): 37-56. <https://doi.org/10.1016/j.prps.2023.06.002>.
- Delorme, André. 2003. « Perception et réalité ». In *Perception et réalité*, De Boeck Supérieur, 3-17. Neurosciences & cognition. <https://www.cairn.info/perception-et-realite--9782804144241.htm>.
- Devine, Shaunna L., Susannah C. Walker, Adarsh Makdani, Elizabeth R. Stockton, Martyn J. McFarquhar, Francis P. McGlone, et Paula D. Trotter. 2020. « Childhood Adversity and Affective Touch Perception: A Comparison of United Kingdom Care Leavers and Non-Care Leavers ». *Frontiers in Psychology* 11:557171. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.557171>.
- Dhossche, D., R. Ferdinand, J. Van der Ende, M. B. Hofstra, et F. Verhulst. 2002. « Diagnostic Outcome of Self-Reported Hallucinations in a Community Sample of Adolescents ». *Psychological Medicine* 32 (4): 619-27.
- Diamond, P. R., J. N. Airdrie, R. Hiller, A. Fraser, L. V. Hiscox, C. Hamilton-Giachritsis, et S. L. Halligan. 2022. « Change in Prevalence of Post-Traumatic Stress Disorder in the Two Years Following Trauma: A Meta-Analytic Study ». *European Journal of Psychotraumatology* 13 (1): 2066456. <https://doi.org/10.1080/20008198.2022.2066456>.
- Dodgson, Guy, et Sue Gordon. 2009. « Avoiding false negatives: Are some auditory hallucinations an evolved design flaw? » *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 37 (3): 325-34. <https://doi.org/10.1017/S1352465809005244>.
- Dominguez, M.D.G., Marieke Wichers, Roselind Lieb, Hans-Ulrich Wittchen, et Jim van Os. 2011. « Evidence That Onset of Clinical Psychosis Is an Outcome of Progressively More Persistent Subclinical Psychotic Experiences: An 8-Year Cohort Study ». *Schizophrenia Bulletin* 37 (1): 84-93. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp022>.
- Doty, Richard L. 2022. « Olfactory dysfunction in COVID-19: pathology and long-term implications for brain health ». *Trends in Molecular Medicine* 28 (9): 781-94. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2022.06.005>.
- Downs, Johnny M., Alexis E. Cullen, Marcela Barragan, et Kristin R. Laurens. 2013. « Persisting psychotic-like experiences are associated with both externalising and internalising psychopathology in a longitudinal general population child cohort ». *Schizophrenia Research* 144 (1): 99-104. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.12.009>.
- Dudley, Robert, Guy Dodgson, Gabrielle Sarll, Racheal Halhead, Helen Bolas, et Simon McCarthy-Jones. 2014. « The Effect of Arousal on Auditory Threat Detection and the Relationship to Auditory Hallucinations ». *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry* 45 (3): 311-18. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2014.02.002>.
- Dumas, L. E., E. Dor-Nedonsel, A. C. Paon, A. Serpa-Rouede, et F. Askenazy. 2019. « Impact d'un groupe thérapeutique sensoriel olfactif dans le parcours de soin de l'anorexie mentale restrictive de l'adolescente – Protocole Sens'Oralité ». *French Journal of Psychiatry, Congrès*

- Français de Psychiatrie 2019, 1 (décembre):S145-46.
<https://doi.org/10.1016/j.fjpsy.2019.10.408>.
- Dumas, Louise-Emilie, Valérie Bonnard-Couton, Bernard Golse, et Florence Askénazy. 2021. « Identification de marqueurs sociaux et émotionnels associés à l'hallucination acoustico-verbale (HAV) en population pédiatrique : étude Physalis ». *L'Encéphale*, octobre.
<https://doi.org/10.1016/j.encep.2021.06.010>.
- Dumas, Louise-Emilie, Arnaud Fernandez, Philippe Auby, et Florence Askenazy. 2024. « Relationship between Social Cognition and Emotional Markers and Acoustic-Verbal Hallucination in Youth with Post-Traumatic Stress Disorder: Protocol for a Prospective, 2-Year, Longitudinal Case-Control Study ». *PLoS One* 19 (7): e0306338. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0306338>.
- Dumas, Louise-Emilie, Clair Vandersteen, Victoria Metelkina-Fernandez, Auriane Gros, Philippe Auby, et Florence Askenazy-Gittard. 2024. « Impact of post-COVID-19 olfactory disorders on quality of life, hedonic experiences and psychiatric dimensions in general population ». *BMC Psychiatry* 24 (février). <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05538-0>.
- Dunn, Winnie. 1997. « The Impact of Sensory Processing Abilities on the Daily Lives of Young Children and Their Families: A Conceptual Model ». *Infants & Young Children* 9 (4): 23.
- D'Urso, Giordano, Mattia Vittorio Pomes, Alfonso Magliacano, Carla Iuliano, Hekla Lamberti, Marco Manzo, Teresa Sissy Mariniello, Felice Iasevoli, et Andrea de Bartolomeis. 2023. « Depression and Anxiety Symptoms "Among the Waves" of the COVID-19 Pandemic in Obsessive Compulsive Disorder and Adjustment Disorder Patients ». *Healthcare (Basel, Switzerland)* 11 (9): 1261. <https://doi.org/10.3390/healthcare11091261>.
- Dvir, Yael, Brian Denietolis, et Jean A. Frazier. 2013. « Childhood Trauma and Psychosis ». *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 22 (4): 629-41.
<https://doi.org/10.1016/j.chc.2013.04.006>.
- Dvir, Yael, Julian D. Ford, Michael Hill, et Jean A. Frazier. 2014. « Childhood Maltreatment, Emotional Dysregulation, and Psychiatric Comorbidities ». *Harvard review of psychiatry* 22 (3): 149-61.
<https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000014>.
- Eckman P. 1982. *Emotion in the Human Face*. University Press. Cambridge.
<http://www.sciencedirect.com:5070/book/9780080166438/emotion-in-the-human-face>.
- Edelsohn, M.D., M.S.P.H., Gail. 2006a. « Hallucinations in Children and Adolescents: Considerations in the Emergency Setting ». *American Journal of Psychiatry* 163 (5): 781-85.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.5.781>.
- . 2006b. « Hallucinations in Children and Adolescents: Considerations in the Emergency Setting ». *American Journal of Psychiatry* 163 (5): 781-85.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.5.781>.
- Ehring, Thomas, Renate Welboren, Nexhmedin Morina, Jelte M. Wicherts, Janina Freitag, et Paul M. G. Emmelkamp. 2014. « Meta-Analysis of Psychological Treatments for Posttraumatic Stress Disorder in Adult Survivors of Childhood Abuse ». *Clinical Psychology Review* 34 (8): 645-57.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.10.004>.
- El-Hage, Wissam, Céline Lamy, Philippe Goupille, Philippe Gaillard, et Vincent Camus. 2006. « Fibromyalgie : une maladie du traumatisme psychique ? » *La Presse Médicale*, Dossier thématique : Tuberculose, 35 (11, Part 2): 1683-89. [https://doi.org/10.1016/S0755-4982\(06\)74881-3](https://doi.org/10.1016/S0755-4982(06)74881-3).
- Elman, Igor, Jaymin Upadhyay, Daniel D. Langleben, Mark Albanese, Lino Becerra, et David Borsook. 2018. « Reward and Aversion Processing in Patients with Post-Traumatic Stress Disorder: Functional Neuroimaging with Visual and Thermal Stimuli ». *Translational Psychiatry* 8 (1): 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0292-6>.
- Engel-Yeger, Batya, Dafna Palgy-Levin, et Rachel Lev-Wiesel. 2013. « The Sensory Profile of People With Post-Traumatic Stress Symptoms ». *Occupational Therapy in Mental Health* 29 (3): 266-78. <https://doi.org/10.1080/0164212X.2013.819466>.

- Ercoli, T, C Masala, I Pinna, G Orofino, P Solla, L Rocchi, et G Defazio. 2021. « Qualitative Smell/Taste Disorders as Sequelae of Acute COVID-19 ». *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology* 42 (12). <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05611-6>.
- Escartí, María Jose, Maria de la Iglesia-Vayá, Luis Martí-Bonmatí, Montserrat Robles, Jose Carbonell, Juan Jose Lull, Gracián García-Martí, et al. 2010. « Increased Amygdala and Parahippocampal Gyrus Activation in Schizophrenic Patients with Auditory Hallucinations: An fMRI Study Using Independent Component Analysis ». *Schizophrenia Research* 117 (1): 31-41. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.12.028>.
- Escher, Sandra, M Morris, Alex Buiks, Philippe Delespaul, Jim Van Os, et Marius Romme. 2004. « Determinants of outcome in the pathways through care for children hearing voices », n° 13, 208-22.
- Escher, Sandra, Marius Romme, Alex Buiks, Philippe Delespaul, et Jim Van Os. 2002. « Independent Course of Childhood Auditory Hallucinations: A Sequential 3-Year Follow-up Study ». *The British Journal of Psychiatry. Supplement* 43 (septembre):s10-18.
- Etain, Bruno, Monica Aas, Ole A. Andreassen, Steinar Lorentzen, Ingrid Dieset, Sebastien Gard, Jean-Pierre Kahn, et al. 2013. « Childhood Trauma Is Associated With Severe Clinical Characteristics of Bipolar Disorders ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 74 (10): 2585. <https://doi.org/10.4088/JCP.13m08353>.
- Etkin, Amit, Christian Büchel, et James J. Gross. 2015. « The Neural Bases of Emotion Regulation ». *Nature Reviews. Neuroscience* 16 (11): 693-700. <https://doi.org/10.1038/nrn4044>.
- Etkin, Amit, et Tor D. Wager. 2007. « Functional Neuroimaging of Anxiety: A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia ». *American Journal of Psychiatry* 164 (10): 1476-88. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07030504>.
- Fares-Otero, Natalia E., et Inga Schalinski. 2024. « Social cognition in maltreated individuals: Do type and timing of maltreatment matter? ». *European Neuropsychopharmacology* 81 (avril):38-40. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.12.011>.
- Farhall, John, Kenneth Mark Greenwood, et Henry J. Jackson. 2007. « Coping with hallucinated voices in schizophrenia: A review of self-initiated strategies and therapeutic interventions ». *Clinical Psychology Review, PSYCHOSIS*, 27 (4): 476-93. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.12.002>.
- Farrugia, Patrick, et Paulann Grech. 2023. « The Experience of Hearing Voices: Challenges and Coping Mechanisms ». *Issues in Mental Health Nursing* 44 (12): 1254-64. <https://doi.org/10.1080/01612840.2023.2262569>.
- Feduccia, Allison A., et Michael C. Mithoefer. 2018. « MDMA-Assisted Psychotherapy for PTSD: Are Memory Reconsolidation and Fear Extinction Underlying Mechanisms? ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 84 (Pt A): 221-28. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.03.003>.
- Feldman, Ruth. 2007. « Parent-Infant Synchrony and the Construction of Shared Timing; Physiological Precursors, Developmental Outcomes, and Risk Conditions ». *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 48 (3-4): 329-54. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01701.x>.
- Fernyhough, C. 2012. *Pieces of Light: The New Science of Memory*. Kindel.
- Fiorentino, Julie, Magali Payne, Elisa Cancian, Alexandra Plonka, Louise-Émilie Dumas, David Chirio, Élisabeth Demonchy, et al. 2022. « Correlations between Persistent Olfactory and Semantic Memory Disorders after SARS-CoV-2 Infection ». *Brain Sciences* 12 (6): 714. <https://doi.org/10.3390/brainsci12060714>.
- Fischer, Håkan, Christopher I. Wright, Paul J. Whalen, Sean C. McInerney, Lisa M. Shin, et Scott L. Rauch. 2003. « Brain Habituation during Repeated Exposure to Fearful and Neutral Faces: A Functional MRI Study ». *Brain Research Bulletin* 59 (5): 387-92. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(02\)00940-1](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(02)00940-1).

- Fisher, Janina. 2011. « Sensorimotor Approaches to Trauma Treatment ». *Advances in Psychiatric Treatment* 17 (3): 171-77. <https://doi.org/10.1192/apt.bp.109.007054>.
- . 2019. « Sensorimotor psychotherapy in the treatment of trauma ». *Practice Innovations* 4 (3): 156-65. <https://doi.org/10.1037/pri0000096>.
- Fitzgerald, Jacklynn M., Julia A. DiGangi, et K. Luan Phan. 2018. « Functional Neuroanatomy of Emotion and Its Regulation in PTSD ». *Harvard Review of Psychiatry* 26 (3): 116. <https://doi.org/10.1097/HRP.000000000000185>.
- Fleming, Leland L., Nathaniel G. Harnett, et Kerry J. Ressler. 2024. « Sensory alterations in post-traumatic stress disorder ». *Current Opinion in Neurobiology* 84 (février):102821. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2023.102821>.
- Foertsch, Sandra, Ina Lackner, Birte Weber, Andrea M. Fuchs, Dominik Langgartner, Eva Wirkert, Sebastian Peters, et al. 2019. « Sensory contact to the stressor prevents recovery from structural and functional heart damage following psychosocial trauma ». *Brain, Behavior, and Immunity* 80 (août):667-77. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.013>.
- Fonagy, Peter, György Gergely, Elliot L. Jurist, et Mary Target. 2002. *Affect regulation, mentalization, and the development of the self*. Affect regulation, mentalization, and the development of the self. New York, NY, US: Other Press.
- Fonzo, Greg A., Alan N. Simmons, Steven R. Thorp, Sonya B. Norman, Martin P. Paulus, et Murray B. Stein. 2010. « Exaggerated and Disconnected Insular-Amygdalar BOLD Response to Threat-Related Emotional Faces in Women with Intimate-Partner Violence PTSD ». *Biological psychiatry* 68 (5): 433-41. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.04.028>.
- Freud, Sigmund. 1895. *Esquisse d'une psychologie*. Érès. <https://doi.org/10.3917/eres.freud.2011.01>.
- Fried, Eiko I. 2015. « Problematic Assumptions Have Slowed down Depression Research: Why Symptoms, Not Syndromes Are the Way Forward ». *Frontiers in Psychology* 6 (mars). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00309>.
- Friedman, Matthew J. 2013. « Finalizing PTSD in DSM-5: Getting Here from There and Where to Go Next ». *Journal of Traumatic Stress* 26 (5): 548-56. <https://doi.org/10.1002/jts.21840>.
- Friedman, Matthew J., Terence M. Keane, et Patricia A. Resick. 2021. *Handbook of PTSD: Science and Practice (3ème Ed.)*. Guilford Press.
- Friedman, Matthew J., Patricia A. Resick, Richard A. Bryant, et Chris R. Brewin. 2011. « Considering PTSD for DSM-5 ». *Depression and Anxiety* 28 (9): 750-69. <https://doi.org/10.1002/da.20767>.
- Friston, Karl. 2009. « The Free-Energy Principle: A Rough Guide to the Brain? ». *Trends in Cognitive Sciences* 13 (7): 293-301. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.04.005>.
- Friston, Karl, et Stefan Kiebel. 2009. « Predictive Coding under the Free-Energy Principle ». *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 364 (1521): 1211-21. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0300>.
- Fujita, Junichi, Yuichi Takahashi, Atsushi Nishida, Yasuyuki Okumura, Shuntaro Ando, Miho Kawano, Koji Toyohara, Noriko Sho, Tatsuya Minami, et Takashi Arai. 2015. « Auditory verbal hallucinations increase the risk for suicide attempts in adolescents with suicidal ideation ». *Schizophrenia Research* 168 (1): 209-12. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.07.028>.
- Furer, M., M. Horowitz, L. Tec, et J. Toolan. 1957. « Internalized Objects in Children ». *The American Journal of Orthopsychiatry* 27 (1): 88-95.
- Fusar-Poli, Paolo. 2017. « The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II ». *Schizophrenia Bulletin* 43 (1): 44-47. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw158>.
- Gaag, Mark van der, Marie Claire Hageman, et Max Birchwood. 2003. « Evidence for a Cognitive Model of Auditory Hallucinations ». *The Journal of Nervous and Mental Disease* 191 (8): 542-45. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000082183.95853.ec>.
- Gainer, Danielle, Sarah Alam, Harris Alam, et Hannah Redding. 2020. « A FLASH OF HOPE: Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) Therapy ». *Innovations in Clinical Neuroscience* 17 (7-9): 12-20.

- Galliot, G., E. Very, L. Schmitt, V. Rouch, et J. Salles. 2019. « Le Trouble Stress Post-Traumatique secondaire à l'expérience de la psychose : une revue de littérature ». *L'Encéphale* 45 (6): 506-12. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.07.006>.
- Gama, C., D. S. Martins, L. S. Czepielewski, M. H. De Sousa, J. Bucker, M. Kauer-Sant'Anna, et M. Kunz. 2017. « Social cognition and exposure to trauma in individuals with bipolar disorder ». *European Neuropsychopharmacology*, Abstracts of the 30th ECNP Congress, 27 (octobre):S832. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(17\)31500-6](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(17)31500-6).
- Gamache Martin, Christina, Mark J. Van Ryzin, et Thomas J. Dishion. 2016. « Profiles of Childhood Trauma: Betrayal, Frequency, and Psychological Distress in Late Adolescence ». *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice and Policy* 8 (2): 206-13. <https://doi.org/10.1037/tra0000095>.
- Garralda, M. E. 1984a. « Hallucinations in Children with Conduct and Emotional Disorders: I. The Clinical Phenomena ». *Psychological Medicine* 14 (3): 589-96.
- . 1984b. « Hallucinations in Children with Conduct and Emotional Disorders: II. The Follow-up Study ». *Psychological Medicine* 14 (3): 597-604.
- Garwood, Lucy, Guy Dodgson, Vicki Bruce, et Simon McCarthy-Jones. 2015. « A Preliminary Investigation into the Existence of a Hypervigilance Subtype of Auditory Hallucination in People with Psychosis ». *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 43 (1): 52-62. <https://doi.org/10.1017/S1352465813000714>.
- Gary, Joseph B., Liam Gallagher, Paule V. Joseph, Danielle Reed, David A. Gudis, et Jonathan B. Overdeest. 2023. « Qualitative Olfactory Dysfunction and COVID-19: An Evidence-Based Review with Recommendations for the Clinician ». *American Journal of Rhinology & Allergy* 37 (1): 95-101. <https://doi.org/10.1177/19458924221120117>.
- Gauthier, Janel, et Stéphane Bouchard. 1993. « Adaptation canadienne-française de la forme révisée du State-Trait Anxiety Inventory de Spielberger. » 25 (4): 559-78.
- Gene-Cos, Nuri, Janina Fisher, Pat Ogden, et Andy Cantrel. 2016. « Sensorimotor Psychotherapy Group Therapy in the Treatment of Complex PTSD ». *Annals of Psychiatry and Mental Health*, septembre. <https://www.jscimedcentral.com/article/Sensorimotor-Psychotherapy-Group-Therapy-in-the-Treatment-of-Complex-PTSD>.
- Gilbert, Paul. 2009. « Introducing Compassion-Focused Therapy ». *Advances in Psychiatric Treatment* 15 (3): 199-208. <https://doi.org/10.1192/apt.bp.107.005264>.
- . 2010. *Compassion Focused Therapy: Distinctive Features*. London: Routledge. <https://doi.org/10.4324/9780203851197>.
- Gilboa, Asaf, Arieh Y. Shalev, Lucian Laor, Hava Lester, Yoram Louzoun, Roland Chisin, et Omer Bonne. 2004. « Functional Connectivity of the Prefrontal Cortex and the Amygdala in Posttraumatic Stress Disorder ». *Biological Psychiatry* 55 (3): 263-72. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.08.004>.
- Giotakos, O. 2020. « Neurobiology of Emotional Trauma ». *Psychiatrike = Psychiatriki* 31 (2): 162-71. <https://doi.org/10.22365/jpsych.2020.312.162>.
- Goenjian, Armen K., Alexandra Roussos, Alan M. Steinberg, Christina Sotiropoulou, David Walling, Marina Kakaki, et Stavroula Karagianni. 2011. « Longitudinal Study of PTSD, Depression, and Quality of Life among Adolescents after the Parnitha Earthquake ». *Journal of Affective Disorders* 133 (3): 509-15. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.04.053>.
- Green, Michael F., David L. Penn, Richard Bentall, William T. Carpenter, Wolfgang Gaebel, Ruben C. Gur, Ann M. Kring, Sohee Park, Steven M. Silverstein, et Robert Heinssen. 2008. « Social Cognition in Schizophrenia: An NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities ». *Schizophrenia Bulletin* 34 (6): 1211-20. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm145>.
- Greenland, Sander, Stephen J. Senn, Kenneth J. Rothman, John B. Carlin, Charles Poole, Steven N. Goodman, et Douglas G. Altman. 2016. « Statistical tests, P values, confidence intervals, and

- power: a guide to misinterpretations ». *European Journal of Epidemiology* 31:337-50. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0149-3>.
- Grégoire J. 2009a. « Forme abrégée du WISC IV ». In *L'examen clinique de l'intelligence de l'enfant. Fondements et pratique du WISC IV (2ème édition revue et complétée)*, Mardaga, 176. Wavre, Belgique.
- . 2009b. « Forme abrégée du WISC IV ». In *L'examen clinique de l'intelligence de l'enfant. Fondements et pratique du WISC IV (2ème édition revue et complétée)*, Mardaga, 176. Wavre, Belgique.
- Guelfi, Julien D. 1996. *L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie*. P. Fabre.
- Hainsworth, Cassandra, Jean Starling, Fernande Brand, Kaz Groen, et Karen Munro. 2011. « Trauma and Psychotic Symptoms: Data from a Pediatric Mental Health Inpatient Unit ». *Journal of Traumatic Stress* 24 (4): 491-94. <https://doi.org/10.1002/jts.20666>.
- Hamilton, Max. 1960. « A rating scale for depression. » *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 23 (1): 56-62.
- Hamner, Mark B, B. Christopher Frueh, Helen G Ulmer, et George W Arana. 1999. « Psychotic features and illness severity in combat veterans with chronic posttraumatic stress disorder ». *Biological Psychiatry* 45 (7): 846-52. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00301-1](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00301-1).
- Han, P, T Su, M Qin, H Chen, et T Hummel. 2021. « A Systematic Review of Olfactory Related Questionnaires and Scales ». *Rhinology* 59 (2). <https://doi.org/10.4193/Rhin20.291>.
- Hardy, A, C O'Driscoll, C Steel, M Van der Gaag, et D Van den Berg. 2021. « A Network Analysis of Post-Traumatic Stress and Psychosis Symptoms ». *Psychological Medicine* 51 (14). <https://doi.org/10.1017/S0033291720001300>.
- Hardy, Amy. 2017. « Pathways from Trauma to Psychotic Experiences: A Theoretically Informed Model of Posttraumatic Stress in Psychosis ». *Frontiers in Psychology* 8:697. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00697>.
- Hardy, Amy, Richard Emsley, Daniel Freeman, Paul Bebbington, Philippa A. Garety, Elizabeth E. Kuipers, Graham Dunn, et David Fowler. 2016. « Psychological Mechanisms Mediating Effects Between Trauma and Psychotic Symptoms: The Role of Affect Regulation, Intrusive Trauma Memory, Beliefs, and Depression ». *Schizophrenia Bulletin* 42 Suppl 1 (juillet):S34-43. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv175>.
- Hardy, Amy, David Fowler, Daniel Freeman, Ben Smith, Craig Steel, Jane Evans, Philippa Garety, Elizabeth Kuipers, Paul Bebbington, et Graham Dunn. 2005. « Trauma and Hallucinatory Experience in Psychosis ». *The Journal of Nervous and Mental Disease* 193 (8): 501-7.
- Harricharan, Sherain, Margaret C. McKinnon, et Ruth A. Lanius. 2021. « How Processing of Sensory Information From the Internal and External Worlds Shape the Perception and Engagement With the World in the Aftermath of Trauma: Implications for PTSD ». *Frontiers in Neuroscience* 15 (avril). <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.625490>.
- Harricharan, Sherain, Daniela Rabellino, Paul A. Frewen, Maria Densmore, Jean Théberge, Margaret C. McKinnon, Allan N. Schore, et Ruth A. Lanius. 2016. « fMRI Functional Connectivity of the Periaqueductal Gray in PTSD and Its Dissociative Subtype ». *Brain and Behavior* 6 (12): e00579. <https://doi.org/10.1002/brb3.579>.
- Hart, Heledd, et Katya Rubia. 2012. « Neuroimaging of Child Abuse: A Critical Review ». *Frontiers in Human Neuroscience* 6:52. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00052>.
- Hayashi, Naoki, Yoshito Igarashi, Kiyoko Suda, et Seishu Nakagawa. 2007. « Auditory Hallucination Coping Techniques and Their Relationship to Psychotic Symptomatology ». *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 61 (6): 640-45. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2007.01741.x>.
- Healy, Colm, Ross Brannigan, Niamh Dooley, Helen Coughlan, Mary Clarke, Ian Kelleher, et Mary Cannon. 2019. « Childhood and adolescent psychotic experiences and risk of mental disorder: a systematic review and meta-analysis ». *Psychological Medicine* 49 (10): 1589-99. <https://doi.org/10.1017/S0033291719000485>.

- Hebb, D. O. 2002. *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. New York: Psychology Press. <https://doi.org/10.4324/9781410612403>.
- Heitzman, Janusz. 2020. « Impact of COVID-19 Pandemic on Mental Health ». *Psychiatria Polska* 54 (2): 187-98. <https://doi.org/10.12740/PP/120373>.
- Heller, Gz, M Manuguerra, et R Chow. 2016. « How to Analyze the Visual Analogue Scale: Myths, Truths and Clinical Relevance ». *Scandinavian Journal of Pain* 13 (octobre). <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.06.012>.
- Henriksen, Mads Gram, et Josef Parnas. 2019. « Delusional Mood ». In *The Oxford Handbook of Phenomenological Psychopathology*, édité par Giovanni Stanghellini, Matthew Broome, Andrea Raballo, Anthony Vincent Fernandez, Paolo Fusar-Poli, et René Rosfort, O. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780198803157.013.72>.
- Hergueta et Weiller. 2017. « MINI-S : mini international neuropsychiatric interview, simplified for DSM-5 french version 1.2 ».
- Heriot-Maitland, Charles, Simon McCarthy-Jones, Eleanor Longden, et Paul Gilbert. 2019. « Compassion Focused Approaches to Working With Distressing Voices ». *Frontiers in Psychology* 10:152. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00152>.
- Hiller, Rachel M., Richard Meiser-Stedman, Pasco Fearon, Sarah Lobo, Anna McKinnon, Abigail Fraser, et Sarah L. Halligan. 2016. « Research Review: Changes in the Prevalence and Symptom Severity of Child Post-Traumatic Stress Disorder in the Year Following Trauma - a Meta-Analytic Study ». *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 57 (8): 884-98. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12566>.
- Hiser, Jaryd, et Michael Koenigs. 2018. « The Multifaceted Role of the Ventromedial Prefrontal Cortex in Emotion, Decision Making, Social Cognition, and Psychopathology ». *Biological Psychiatry, Circuits and Symptoms in Schizophrenia*, 83 (8): 638-47. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.10.030>.
- Hlastala, Stefanie A., et Jon McClellan. 2005. « Phenomenology and Diagnostic Stability of Youths with Atypical Psychotic Symptoms ». *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 15 (3): 497-509. <https://doi.org/10.1089/cap.2005.15.497>.
- Holder Y, Peden M, et Krug E. 2004. *Lignes Directrices Pour La Surveillance Des Traumatismes*. Genève: Organisation mondiale de la Santé. <https://iris.who.int/handle/10665/42950>.
- Holterbach, L., C. Baumann, B. Andreani, D. Desré, et Y. Auxéméry. 2015. « État de stress post-traumatique et consommation de soins sur l'année écoulée : étude menée auprès de 340 militaires français de cinq unités combattantes de l'armée de terre ». *L'Encéphale* 41 (5): 444-53. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2015.05.001>.
- Hosp, Ja, A Dressing, G Blazhenets, T Bormann, A Rau, M Schwabenland, J Thurow, et al. 2021. « Cognitive Impairment and Altered Cerebral Glucose Metabolism in the Subacute Stage of COVID-19 ». *Brain : A Journal of Neurology* 144 (4). <https://doi.org/10.1093/brain/awab009>.
- Hu, Ben, Hua Guo, Peng Zhou, et Zheng-Li Shi. 2021. « Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19 ». *Nature Reviews. Microbiology* 19 (3): 141-54. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
- Hummel, T, Cg Konnerth, K Rosenheim, et G Kobal. 2001. « Screening of Olfactory Function with a Four-Minute Odor Identification Test: Reliability, Normative Data, and Investigations in Patients with Olfactory Loss ». *The Annals of Otolaryngology, Rhinology, and Laryngology* 110 (10). <https://doi.org/10.1177/000348940111001015>.
- Hummel, T., B. Sekinger, S. R. Wolf, E. Pauli, et G. Kobal. 1997. « 'Sniffin' Sticks': Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odor Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold ». *Chemical Senses* 22 (1): 39-52. <https://doi.org/10.1093/chemse/22.1.39>.
- Hummel, Thomas, David T. Liu, Christian A. Müller, Boris A. Stuck, Antje Welge-Lüssen, et Antje Hähner. 2023. « Olfactory Dysfunction: Etiology, Diagnosis, and Treatment ». *Deutsches Ärzteblatt International* 120 (9): 146. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0411>.

- Iazzolino, Anna Maria, Marta Valenza, Martina D'Angelo, Grazia Longobardi, Valeria Di Stefano, Steardo Luca, Caterina Scuderi, et Luca Steardo jr. 2024. « How effective are mood stabilizers in treating bipolar patients comorbid with cPTSD? Results from an observational study ». *International Journal of Bipolar Disorders* 12 (mars):9. <https://doi.org/10.1186/s40345-024-00330-1>.
- Isaksson, Johan, Sofia Vadlin, Susanne Olofsdotter, Cecilia Åslund, et Kent W. Nilsson. 2020. « Psychotic-like Experiences during Early Adolescence Predict Symptoms of Depression, Anxiety, and Conduct Problems Three Years Later: A Community-Based Study ». *Schizophrenia Research* 215:190-96. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.033>.
- Ishizu, Kotaro, Tomoyo I. Shiramatsu, Rie Hitsuyu, Masafumi Oizumi, Naotsugu Tsuchiya, et Hirokazu Takahashi. 2021. « Information Flow in the Rat Thalamo-Cortical System: Spontaneous vs. Stimulus-Evoked Activities ». *Scientific Reports* 11 (1): 19252. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98660-y>.
- Ivezić, S, A Bagarić, L Oruc, N Mimica, et T Ljubin. 2000. « Psychotic Symptoms and Comorbid Psychiatric Disorders in Croatian Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder Patients ». *Croatian Medical Journal* 41 (2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.unice.fr/10853048/>.
- Izard CE, Dougherty FE, Bloxom BM, et Kotsch NE. 1974. *The Differential Emotions Scale: a Method of Measuring the Subjective Experience of Discrete Emotions*. Vanderbilt University Press. Nashville, Tenn.
- Izard CE et King KA. 2009. « Differential emotions theory. » In *Oxford Companion to Emotion and the Affective Sciences.*, Oxford University Press. D. Sander and K.R. Scherer.
- Jafar, Ali, Andrea Lasso, Risa Shorr, Brian Hutton, et Shaun Kilty. 2021. « Olfactory Recovery Following Infection with COVID-19: A Systematic Review ». *PLoS One* 16 (11): e0259321. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259321>.
- Janssen, Petrus G. J., Leanne A. C. van Est, Mirrian Hilbink, Loes Gubbels, Jos Egger, Antonius H. N. Cillessen, et Elisa van Ee. 2022. « Social cognitive performance in posttraumatic stress disorder: A meta-analysis ». *Journal of Affective Disorders* 297 (janvier):35-44. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.082>.
- Jardri, R, Bonelli, F, Askenazy, F, Georgieff, N, et Delion, P. 2013. « Hallucinations de l'enfant et de l'adolescent » 10 (2): 1-12.
- Jardri, Renaud, Agna A. Bartels-Velthuis, Martin Debbané, Jack A. Jenner, Ian Kelleher, Yves Dauvilliers, Giuseppe Plazzi, et al. 2014. « From Phenomenology to Neurophysiological Understanding of Hallucinations in Children and Adolescents ». *Schizophrenia Bulletin* 40 (Suppl 4): S221-32. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu029>.
- Jardri, Renaud, Pierre Delion, et Jean-Louis Goëb. 2010. « Stratégies diagnostiques et thérapeutiques face aux hallucinations de l'enfant et de l'adolescent ». *La Presse Médicale*, Angiomes et angiomatoses, 39 (4): 420-30. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2009.09.010>.
- Jaspers, Karl. 1997. *General Psychopathology*. JHU Press.
- Jeon, Mi Soon, et Eun Bit Bae. 2022. « Emotions and sensory processing in adolescents: The effect of childhood traumatic experiences ». *Journal of Psychiatric Research* 151 (juillet):136-43. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.03.054>.
- Jessop, Mary, James Scott, et Barry Nurcombe. 2008. « Hallucinations in Adolescent Inpatients with Post-Traumatic Stress Disorder and Schizophrenia: Similarities and Differences ». *Australasian Psychiatry* 16 (4): 268-72. <https://doi.org/10.1080/10398560801982580>.
- Jiang, Xingmei, Yiwen Yuan, Zhixiong Li, Ying Ou, et Zhe Li. 2022. « First-Episode Olfactory Hallucination in a Patient with Anxiety Disorder: A Case Report ». *Frontiers in Psychiatry* 13:990341. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.990341>.
- Jiang, Yi, et Sheng He. 2006. « Cortical Responses to Invisible Faces: Dissociating Subsystems for Facial-Information Processing ». *Current Biology: CB* 16 (20): 2023-29. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.08.084>.

- Johns, Louise C, et Jim van Os. 2001. « The continuity of psychotic experiences in the general population ». *Clinical Psychology Review*, PSYCHOSIS, 21 (8): 1125-41. [https://doi.org/10.1016/S0272-7358\(01\)00103-9](https://doi.org/10.1016/S0272-7358(01)00103-9).
- Joseph, Rowena Y., Daleen Casteleijn, Janine van der Linde, et Denise Franzsen. 2021. « Sensory Modulation Dysfunction in Child Victims of Trauma: A Scoping Review ». *Journal of Child & Adolescent Trauma* 14 (4): 455-70. <https://doi.org/10.1007/s40653-020-00333-x>.
- Josse, Évelyne, et Christophe Baliko. 2023. « Les psychédéliques, nouvelles perspectives pour les thérapies du traumatisme ». *Hegel* 1 (1): 2-16. <https://doi.org/10.3917/heg.131.0002>.
- Kangaslampi, Samuli, et Josjan Zijlmans. 2023. « MDMA-Assisted Psychotherapy for PTSD in Adolescents: Rationale, Potential, Risks, and Considerations ». *European Child & Adolescent Psychiatry*, octobre. <https://doi.org/10.1007/s00787-023-02310-9>.
- Kaplan, Raphael, et Karl J. Friston. 2018. « Planning and Navigation as Active Inference ». *Biological Cybernetics* 112 (4): 323-43. <https://doi.org/10.1007/s00422-018-0753-2>.
- Karam, Elie G., Matthew J. Friedman, Eric D. Hill, Ronald C. Kessler, Katie A. McLaughlin, Maria Petukhova, Laura Sampson, et al. 2014. « Cumulative Traumas and Risk Thresholds: 12-Month PTSD in the World Mental Health (WMH) Surveys ». *Depression and Anxiety* 31 (2): 130-42. <https://doi.org/10.1002/da.22169>.
- Karamali, Katerina, Michael Elliott, et Claire Hopkins. 2022. « COVID-19 Related Olfactory Dysfunction ». *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 30 (1): 19-25. <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000783>.
- Kaseda, Erin T., et Andrew J. Levine. 2020. « Post-Traumatic Stress Disorder: A Differential Diagnostic Consideration for COVID-19 Survivors ». *The Clinical Neuropsychologist* 34 (7-8): 1498-1514. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1811894>.
- Kaufman, J, B Birmaher, D Axelson, F Perepletchikova, et D Brent. 2016a. « K-SADS-PL DSM 5. Child and Adolescent Research and Education, Program Yale University. »
- . 2016b. « K-SADS-PL DSM 5. Child and Adolescent Research and Education, Program Yale University. »
- Kearney, Breanne E., et Ruth A. Lanius. 2022. « The Brain-Body Disconnect: A Somatic Sensory Basis for Trauma-Related Disorders ». *Frontiers in Neuroscience* 16 (novembre). <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.1015749>.
- Kelleher, I., D. Connor, M. C. Clarke, N. Devlin, M. Harley, et M. Cannon. 2012. « Prevalence of Psychotic Symptoms in Childhood and Adolescence: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Studies ». *Psychological Medicine* 42 (9): 1857-63. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002960>.
- Kelleher, Ian, Paul Corcoran, Helen Keeley, Johanna T. W. Wigman, Nina Devlin, Hugh Ramsay, Camilla Wasserman, et al. 2013. « Psychotic Symptoms and Population Risk for Suicide Attempt: A Prospective Cohort Study ». *JAMA Psychiatry* 70 (9): 940-48. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.140>.
- Kelleher, Ian, Helen Keeley, Paul Corcoran, Fionnuala Lynch, Carol Fitzpatrick, Nina Devlin, Charlene Molloy, et al. 2012. « Clinicopathological Significance of Psychotic Experiences in Non-Psychotic Young People: Evidence from Four Population-Based Studies ». *The British Journal of Psychiatry* 201 (1): 26-32. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.101543>.
- Kennedy, Fiona, Helen Kennerley, et David Pearson. 2013. *Cognitive Behavioural Approaches to the Understanding and Treatment of Dissociation*. Routledge.
- Kersten, Daniel, et Alan Yuille. 2003. « Bayesian models of object perception ». *Current Opinion in Neurobiology* 13 (2): 150-58. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(03\)00042-4](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(03)00042-4).
- Khan, Isra, et Moien AB Khan. 2024. « Sensory and Perceptual Alterations ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563136/>.
- Kilpatrick, Dean G., Heidi S. Resnick, Melissa E. Milanak, Mark W. Miller, Katherine M. Keyes, et Matthew J. Friedman. 2013. « National Estimates of Exposure to Traumatic Events and PTSD

- Prevalence Using DSM-IV and DSM-5 Criteria ». *Journal of Traumatic Stress* 26 (5): 537-47. <https://doi.org/10.1002/jts.21848>.
- Kim, Ye Ji, Sanne J.H. van Rooij, Timothy D. Ely, Negar Fani, Kerry J. Ressler, Tanja Jovanovic, et Jennifer S. Stevens. 2019. « Association between Posttraumatic Stress Disorder Severity and Amygdala Habituation to Fearful Stimuli ». *Depression and Anxiety* 36 (7): 647-58. <https://doi.org/10.1002/da.22928>.
- Kimbrel, Nathan A., Eric C. Meyer, Bryann B. DeBeer, Suzy B. Gulliver, et Sandra B. Morissette. 2016. « A 12-Month prospective study of the effects of PTSD-depression comorbidity on suicidal behavior in Iraq/Afghanistan-era veterans ». *Psychiatry Research* 243 (septembre):97-99. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.06.011>.
- Kirsch, Wladimir, et Wilfried Kunde. 2023. « On the Role of Interoception in Body and Object Perception: A Multisensory-Integration Account ». *Perspectives on Psychological Science* 18 (2): 321-39. <https://doi.org/10.1177/17456916221096138>.
- Kohli, Preeti, Zachary M. Soler, Shaun A. Nguyen, John S. Muus, et Rodney J. Schlosser. 2016a. « The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review ». *Chemical Senses* 41 (6): 479-86. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw061>.
- . 2016b. « The association between olfaction and depression: A systematic review ». *Chemical Senses*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjw061>.
- Kristen, Susanne, Beate Sodian, Claudia Thoermer, et Hannah Perst. 2011. « Infants' joint attention skills predict toddlers' emerging mental state language ». *Developmental Psychology* 47 (5): 1207-19. <https://doi.org/10.1037/a0024808>.
- Langlois, Thomas. 2020a. « Hallucinations ». In *Hallucinations*. Vol. 3. Dunod.
- . 2020b. « Hallucinations ». In *Psychotraumatologie*, 3:340-51. Dunod.
- Langmuir, Judith I., Shari G. Kirsh, et Catherine C. Classen. 2012. « A pilot study of body-oriented group psychotherapy: Adapting sensorimotor psychotherapy for the group treatment of trauma ». *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy* 4 (2): 214-20. <https://doi.org/10.1037/a0025588>.
- Lanius, Ruth A., Eric Vermetten, Richard J. Loewenstein, Bethany Brand, Christian Schmahl, J. Douglas Bremner, et David Spiegel. 2010. « Emotion Modulation in PTSD: Clinical and Neurobiological Evidence for a Dissociative Subtype ». *The American Journal of Psychiatry* 167 (6): 640-47. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09081168>.
- Larøi, F., T. M. Luhrmann, V. Bell, W. A. Christian, S. Deshpande, C. Fernyhough, J. Jenkins, et A. Woods. 2014. « Culture and Hallucinations: Overview and Future Directions ». *Schizophrenia Bulletin* 40 (Suppl 4): S213-20. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu012>.
- Larøi, F., M. Van der Linden, et J. -L. Goëb. 2009a. « Hallucinations et idées délirantes chez les enfants et adolescents : mise en perspective avec les travaux réalisés chez l'adulte ». *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, Schizophrénies précoces Jeudi 15 mars 2007, Lille Place et fonction du psychologue clinicien en pédopsychiatrie Vendredi 23 novembre 2007, Paris, 57 (1): 32-37. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2008.05.005>.
- . 2009b. « Hallucinations et idées délirantes chez les enfants et adolescents : mise en perspective avec les travaux réalisés chez l'adulte ». *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 57 (1): 32-37. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2008.05.005>.
- Larøi, Frank, Iris E. Sommer, Jan Dirk Blom, Charles Fernyhough, Dominic H. Ffytche, Kenneth Hugdahl, Louise C. Johns, et al. 2012. « The Characteristic Features of Auditory Verbal Hallucinations in Clinical and Nonclinical Groups: State-of-the-Art Overview and Future Directions ». *Schizophrenia Bulletin* 38 (4): 724-33. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs061>.
- Larøi, Frank, Neil Thomas, André Aleman, Charles Fernyhough, Sam Wilkinson, Felicity Deamer, et Simon McCarthy-Jones. 2019. « The Ice in Voices: Understanding Negative Content in Auditory-Verbal Hallucinations ». *Clinical Psychology Review* 67 (février):1-10. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.11.001>.

- Latimer, Dustin, Michael D. Stocker, Kia Sayers, Jackson Green, Adam M. Kaye, Alaa Abd-Elseyed, Elyse M. Cornett, et al. 2021. « MDMA to Treat PTSD in Adults ». *Psychopharmacology Bulletin* 51 (3): 125-49.
- Laurens, Kristin R., Stacy Tzoumakis, Kimberlie Dean, Felicity Harris, Vaughan J. Carr, et Melissa J. Green. 2020. « Population Profiles of Child-Reported Psychotic-like Experiences and Their Differential Association with Other Psychopathologies ». *The British Journal of Clinical Psychology* 59 (1): 22-38. <https://doi.org/10.1111/bjc.12230>.
- Lazorthes, Guy. 1999. *L'imagination: source d'irréel et d'irrationnel, puissance créative*. Ellipses.
- Lechien, Jerome R., Carlos M. Chiesa-Estomba, Stephane Hans, Maria Rosaria Barillari, Lionel Jouffe, et Sven Saussez. 2020. « Loss of Smell and Taste in 2013 European Patients With Mild to Moderate COVID-19 ». *Annals of Internal Medicine* 173 (8): 672-75. <https://doi.org/10.7326/M20-2428>.
- Leclercq, C, Cm Chiesa-Estomba, M Horoi, Sd Le Bon, S Hans, L Distinguin, Y Chekkoury-Idrissi, et al. 2021. « Validity and Reliability of the French Short Version of the Questionnaire of Olfactory Disorders-Negative Statements (sQOD-NS) ». *Ear, Nose, & Throat Journal*, août. <https://doi.org/10.1177/014556132111032004>.
- LeDoux, J. E. 2000. « Emotion Circuits in the Brain ». *Annual Review of Neuroscience* 23:155-84. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.155>.
- Ledoux, Joseph E. 1989. « Cognitive-Emotional Interactions in the Brain ». *Cognition and Emotion* 3 (4): 267-89. <https://doi.org/10.1080/02699938908412709>.
- . 1995. « In search of an emotional system in the brain: Leaping from fear to emotion and consciousness ». In *The cognitive neurosciences*, 1049-61. Cambridge, MA, US: The MIT Press.
- LeDoux, Joseph E. 1996. *The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life*. The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life. New York, NY, US: Simon & Schuster.
- Lee, Tae Young, Sang Bin Hong, Na Young Shin, et Jun Soo Kwon. 2015. « Social cognitive functioning in prodromal psychosis: A meta-analysis ». *Schizophrenia Research* 164 (1): 28-34. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.02.008>.
- Leede-Smith, Saskia de, et Emma Barkus. 2013. « A comprehensive review of auditory verbal hallucinations: lifetime prevalence, correlates and mechanisms in healthy and clinical individuals ». *Frontiers in Human Neuroscience* 7 (juillet). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00367>.
- Levine, Stephen Z., Itzhak Levav, Rinat Yoffe, et Inna Pugachova. 2014. « The Effects of Pre-Natal-, Early-Life- and Indirectly-Initiated Exposures to Maximum Adversities on the Course of Schizophrenia ». *Schizophrenia Research* 158 (1-3): 236-40. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.07.003>.
- Lewis, Catrin, Katie Lewis, Alice Roberts, Bethan Edwards, Claudia Evison, Ann John, Alan Meudell, et al. 2022. « Trauma Exposure and Co-Occurring ICD-11 Post-Traumatic Stress Disorder and Complex Post-Traumatic Stress Disorder in Adults with Lived Experience of Psychiatric Disorder ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 146 (3): 258-71. <https://doi.org/10.1111/acps.13467>.
- Liao, Bo, Yi-Ke Deng, Ming Zeng, et Zheng Liu. 2023. « Long-Term Consequences of COVID-19: Chemosensory Disorders ». *Current Allergy and Asthma Reports* 23 (2): 111-19. <https://doi.org/10.1007/s11882-022-01062-x>.
- Lindgren, Maija, Marko Manninen, Hely Kalska, Ulla Mustonen, Taina Laajasalo, Kari Moilanen, Matti O. Huttunen, Tyrone D. Cannon, Jaana Suvisaari, et Sebastian Therman. 2017. « Suicidality, Self-Harm and Psychotic-like Symptoms in a General Adolescent Psychiatric Sample ». *Early Intervention in Psychiatry* 11 (2): 113-22. <https://doi.org/10.1111/eip.12218>.
- Lindsay, P.H, et D.A Norman. 1980. *Traitement de l'information et comportement humain. Une introduction à la psychologie*. Montréal: Etudes vivantes.

- Linscott, R. J., et J. van Os. 2013a. « An Updated and Conservative Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiological Evidence on Psychotic Experiences in Children and Adults: On the Pathway from Proneness to Persistence to Dimensional Expression across Mental Disorders ». *Psychological Medicine* 43 (6): 1133-49. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001626>.
- . 2013b. « An Updated and Conservative Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiological Evidence on Psychotic Experiences in Children and Adults: On the Pathway from Proneness to Persistence to Dimensional Expression across Mental Disorders ». *Psychological Medicine* 43 (6): 1133-49. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001626>.
- Liu, Huinan, Tiffany Junchen Tao, Selina Kit Yi Chan, Jeremy Chi Him Ma, Abby Yan Tung Lau, Ernest Tsun Fung Yeung, Stevan E. Hobfoll, et Wai Kai Hou. 2024. « Daily Routine Disruptions and Psychiatric Symptoms amid COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Data from 0.9 Million Individuals in 32 Countries ». *BMC Medicine* 22 (1): 49. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03253-x>.
- Liu, Yuan, Meijuan Li, Ying Gao, Chuhao Zhang, Yuting Wang, Xueying Liu, Shu Yang, et Jie Li. 2023. « Specific correlation between childhood trauma and social cognition in Chinese Han first-episode, drug-naïve major depressive disorder ». *Journal of Affective Disorders* 333 (juillet):51-57. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.04.059>.
- Livet, A., et F. Salomé. 2020. « Explications cognitives des hallucinations acoustico-verbales dans la schizophrénie : un article de synthèse de la littérature scientifique ». *L'Encéphale* 46 (3): 217-21. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.11.010>.
- Llana, Tania, Marta Méndez, Sara Garcés-Arilla, Vanesa Hidalgo, Magdalena Méndez-Lopez, et M.-Carmen Juan. 2023. « Association between Olfactory Dysfunction and Mood Disturbances with Objective and Subjective Cognitive Deficits in Long-COVID ». *Frontiers in Psychology* 14 (janvier). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1076743>.
- Loas, G., S. Dubal, P. Perot, F. Tirel, P. Nowaczkowski, et A. Pierson. 1997. « Validation of the French version of the Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS, Snaith et al. 1995). Determination of the statistical parameters in 208 normal subjects and 103 hospitalized patients presenting with depression or schizophrenia ». *L'Encéphale* 23 (6): 454-58.
- Loewy, Rachel L., Sarah Corey, Felix Amirfathi, Sawsan Dabit, Daniel Fulford, Rahel Pearson, Jessica P. Y. Hua, et al. 2019. « Childhood trauma and clinical high risk for psychosis ». *Schizophrenia Research, Childhood Trauma and Psychosis*, 205 (mars):10-14. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.05.003>.
- Lu, Weili, Kim T. Mueser, Stanley D. Rosenberg, Philip T. Yanos, et Neisrein Mahmoud. 2017. « Posttraumatic Reactions to Psychosis: A Qualitative Analysis ». *Frontiers in Psychiatry* 8 (juillet):129. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00129>.
- Lu, Weili, Kim T. Mueser, Aysha Shami, Michael Siglag, Georgios Petrides, Elyse Schoepp, Matthew Putts, et Juliette Saltz. 2011. « Post-Traumatic Reactions to Psychosis in People with Multiple Psychotic Episodes ». *Schizophrenia Research* 127 (1-3): 66-75. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.01.006>.
- Luhrmann, T. M. 2017. « Diversity Within the Psychotic Continuum ». *Schizophrenia Bulletin* 43 (1): 27-31. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw137>.
- Luhrmann, T. M., B Alderson-Day, V Bell, Jj Bless, P Corlett, K Hugdahl, N Jones, et al. 2019. « Beyond Trauma: A Multiple Pathways Approach to Auditory Hallucinations in Clinical and Nonclinical Populations ». *Schizophrenia bulletin* 45 (45 Suppl 1). <https://doi.org/10.1093/schbul/sby110>.
- Luhrmann, Tanya M., R. Padmavati, Hema Tharoor, et Akwasi Osei. 2015. « Hearing Voices in Different Cultures: A Social Kindling Hypothesis ». *Topics in Cognitive Science* 7 (4): 646-63. <https://doi.org/10.1111/tops.12158>.
- Luke, Nikki, et Robin Banerjee. 2013. « Differentiated associations between childhood maltreatment experiences and social understanding: A meta-analysis and systematic review ». *Developmental Review* 33 (1): 1-28. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2012.10.001>.

- Lukianowicz, N. 1969. « Hallucinations in Non-Psychotic Children ». *Psychiatria Clinica* 2 (6): 321-37.
- Lutterveld, Remko van, Kelly M. J. Diederer, Willem M. Otte, et Iris E. Sommer. 2014. « Network Analysis of Auditory Hallucinations in Nonpsychotic Individuals ». *Human Brain Mapping* 35 (4): 1436-45. <https://doi.org/10.1002/hbm.22264>.
- Luyat, Marion. 2014. « Qu'est-ce que la perception ? » In *La perception*, 11-21. Les Topos. Paris: Dunod. <https://www.cairn.info/la-perception--9782100710324-p-11.htm>.
- Lyndon, S., et P.R. Corlett. 2020. « Hallucinations in Post-Traumatic Stress Disorder: Insights from predictive coding ». *Journal of abnormal psychology* 129 (6): 534-43. <https://doi.org/10.1037/abn0000531>.
- Mackie, C. J., N. Castellanos-Ryan, et P. J. Conrod. 2011. « Developmental Trajectories of Psychotic-like Experiences across Adolescence: Impact of Victimization and Substance Use ». *Psychological Medicine* 41 (1): 47-58. <https://doi.org/10.1017/S0033291710000449>.
- Maercker, Andreas, Marylene Cloitre, Rahel Bachem, Yolanda R. Schlumpf, Brigitte Khoury, Caitlin Hitchcock, et Martin Bohus. 2022. « Complex Post-Traumatic Stress Disorder ». *Lancet (London, England)* 400 (10345): 60-72. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00821-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00821-2).
- Maijer, K., M. J. H. Begemann, S. J. M. C. Palmen, S. Leucht, et I. E. C. Sommer. 2017. « Auditory Hallucinations across the Lifespan: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Psychological Medicine*, septembre, 1-10. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002367>.
- . 2018. « Auditory Hallucinations across the Lifespan: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Psychological Medicine* 48 (6): 879-88. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002367>.
- Maijer, Kim, Mark Hayward, Charles Fernyhough, Monica E Calkins, Martin Debbané, Renaud Jardri, Ian Kelleher, et al. 2019. « Hallucinations in Children and Adolescents: An Updated Review and Practical Recommendations for Clinicians ». *Schizophrenia Bulletin* 45 (Suppl 1): S5-23. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby119>.
- Maijer, Kim, Saskia J. M. C. Palmen, et Iris E. C. Sommer. 2017a. « Children Seeking Help for Auditory Verbal Hallucinations; Who Are They? » *Schizophrenia Research* 183 (mai):31-35. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.033>.
- . 2017b. « Children Seeking Help for Auditory Verbal Hallucinations; Who Are They? » *Schizophrenia Research* 183 (mai):31-35. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.033>.
- Mandler G. 1984. *Mind and body. Psychology of emotion and stress*. New-York, London: W. W. Norton and Company.
- Marin, Concepció, Dolores Vilas, Cristóbal Langdon, Isam Alobid, Mauricio López-Chacón, Antje Haehner, Thomas Hummel, et Joaquim Mullet. 2018. « Olfactory Dysfunction in Neurodegenerative Diseases ». *Current Allergy and Asthma Reports* 18 (8): 42. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0796-4>.
- Marit Korkman, Sally L.. Kemp, Ursula Kirk, et Daphné. Lepoutre. 2012. *NEPSY-II- Bilan neuropsychologique de l'enfant - 2nde édition*. Éditions du Centre de psychologie appliquée. Montreuil: Pearson.
- Marlatte, Hannah, Derek Beaton, Sarah Adler-Luzon, Lina Abo-Ahmad, et Asaf Gilboa. 2022. « Scene Construction and Spatial Processing in Post-Traumatic Stress Disorder ». *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 16 (juin). <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.888358>.
- Martin, Rebecca E, et Kevin N Ochsner. 2016. « The neuroscience of emotion regulation development: implications for education ». *Current Opinion in Behavioral Sciences, Neuroscience of education*, 10 (août):142-48. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.06.006>.
- Martino, Dj, C Samamé, et Sa Strejilevich. 2016. « Stability of Facial Emotion Recognition Performance in Bipolar Disorder ». *Psychiatry Research* 243 (septembre). <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.06.026>.
- Marwaha, Steven, Matthew R. Broome, Paul E. Bebbington, Elizabeth Kuipers, et Daniel Freeman. 2014. « Mood Instability and Psychosis: Analyses of British National Survey Data ». *Schizophrenia Bulletin* 40 (2): 269-77. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt149>.

- Math, François, Jean-Pierre Kahn, et Jean-Pierre Vignal. 2008. « Intégration des données sensorielles par le cerveau ». In *Neurosciences cliniques*, 231-303. Neurosciences & cognition. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur. <https://doi.org/10.3917/dbu.math.2008.01.0231>.
- Matsumoto D et Eckman P. 2009. « Basic emotions ». In *Oxford Companion to Emotion and the Affective Sciences.*, Oxford University Press. D. Sander and K.R. Scherer.
- Mattos, JI, C Edwards, Rj Schlosser, M Hyer, Jc Mace, TI Smith, et Zm Soler. 2019. « A Brief Version of the Questionnaire of Olfactory Disorders in Patients with Chronic Rhinosinusitis ». *International Forum of Allergy & Rhinology* 9 (10). <https://doi.org/10.1002/alr.22392>.
- Matussek, Paul. 1952. « Untersuchungen über die Wahnwahrnehmung ». *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 189 (4): 279-319. <https://doi.org/10.1007/BF00351194>.
- Mayhew, Sophie L., et Paul Gilbert. 2008. « Compassionate Mind Training with People Who Hear Malevolent Voices: A Case Series Report ». *Clinical Psychology & Psychotherapy* 15 (2): 113-38. <https://doi.org/10.1002/cpp.566>.
- McCarthy-Jones, Simon. 2011. « Voices from the storm: A critical review of quantitative studies of auditory verbal hallucinations and childhood sexual abuse ». *Clinical Psychology Review* 31 (6): 983-92. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2011.05.004>.
- . 2017a. « Is Shame Hallucinogenic? ». *Frontiers in Psychology* 8:1310. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01310>.
- . 2017b. « Post-Traumatic Symptomatology and Compulsions as Potential Mediators of the Relation Between Child Sexual Abuse and Auditory Verbal Hallucinations ». *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, novembre, 1-14. <https://doi.org/10.1017/S1352465817000686>.
- McCarthy-Jones, Simon, Tom Trauer, Andrew Mackinnon, Eliza Sims, Neil Thomas, et David L. Copolov. 2014. « A New Phenomenological Survey of Auditory Hallucinations: Evidence for Subtypes and Implications for Theory and Practice ». *Schizophrenia Bulletin* 40 (1): 231-35. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs156>.
- McEwen, Bruce S., Nicole P. Bowles, Jason D. Gray, Matthew N. Hill, Richard G. Hunter, Iliia N. Karatsoreos, et Carla Nasca. 2015. « Mechanisms of Stress in the Brain ». *Nature Neuroscience* 18 (10): 1353-63. <https://doi.org/10.1038/nn.4086>.
- McGee, R., S. Williams, et R. Poulton. 2000. « Hallucinations in Nonpsychotic Children ». *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 39 (1): 12-13. <https://doi.org/10.1097/00004583-200001000-00006>.
- McGorry, P. D., A. Chanen, E. McCarthy, R. Van Riel, D. McKenzie, et B. S. Singh. 1991. « Posttraumatic Stress Disorder Following Recent-Onset Psychosis. An Unrecognized Postpsychotic Syndrome ». *The Journal of Nervous and Mental Disease* 179 (5): 253-58. <https://doi.org/10.1097/00005053-199105000-00002>.
- McKinney, Jessica M., Jameson K. Hirsch, et Peter C. Britton. 2017. « PTSD symptoms and suicide risk in veterans: Serial indirect effects via depression and anger ». *Journal of Affective Disorders* 214 (mai):100-107. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.008>.
- McNally, Richard J., Donald J. Robinaugh, Gwyneth W. Y. Wu, Li Wang, Marie K. Deserno, et Denny Borsboom. 2015. « Mental Disorders as Causal Systems: A Network Approach to Posttraumatic Stress Disorder ». *Clinical Psychological Science* 3 (6): 836-49. <https://doi.org/10.1177/2167702614553230>.
- Medjkane, François, Charles-Edouard Notredame, Lucie Sharkey, Fabien D'Hondt, Guillaume Vaiva, et Renaud Jardri. 2020. « Association between childhood trauma and multimodal early-onset hallucinations ». *The British Journal of Psychiatry* 216 (3): 156-58. <https://doi.org/10.1192/bjp.2019.266>.
- Mehandru, Saurabh, et Miriam Merad. 2022. « Pathological Sequelae of Long-Haul COVID ». *Nature Immunology* 23 (2): 194-202. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01104-y>.
- Meltzoff, Andrew N., et M. Keith Moore. 1989. « Imitation in Newborn Infants: Exploring the Range of Gestures Imitated and the Underlying Mechanisms ». *Developmental Psychology* 25 (6): 954-62. <https://doi.org/10.1037/0012-1649.25.6.954>.

- Menard, Marie-Line, F. Askenazy, Philippe Auby, Olivier Bonnot, et D. Cohen. 2015. « Améliorer la surveillance de la tolérance pédiatrique des antipsychotiques en France ». *Archives de Pédiatrie* 22 (janvier). <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2014.10.011>.
- Mengin, A., M. C. Allé, J. Rolling, F. Ligier, C. Schroder, L. Lalanne, F. Berna, et al. 2020. « Conséquences psychopathologiques du confinement ». *L'Encéphale*, avril. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2020.04.007>.
- Mennin, Douglas S., Richard G. Heimberg, Cynthia L. Turk, et David M. Fresco. 2002. « Applying an emotion regulation framework to integrative approaches to generalized anxiety disorder ». *Clinical Psychology: Science and Practice* 9 (1): 85-90. <https://doi.org/10.1093/clipsy.9.1.85>.
- Merleau-Ponty, Maurice. 1945. *Phénoménologie de la perception*. Gallimard.
- Mertin, Peter, et Steve Hartwig. 2004. « Auditory Hallucinations in Nonpsychotic Children: Diagnostic Considerations ». *Child and Adolescent Mental Health* 9 (1): 9-14. <https://doi.org/10.1046/j.1475-357X.2003.00070.x>.
- Mertin, Peter, et Niamh O'Brien. 2013. « High Emotional Arousal and Failures in Reality Monitoring: Pathways to Auditory Hallucinations in Non-Psychotic Children? » *Scandinavian Journal of Psychology* 54 (2): 102-6. <https://doi.org/10.1111/sjop.12019>.
- Metelkina-Fernandez, Victoria, Louise-Emilie Dumas, Clair Vandersteen, David Chirio, Auriane Gros, Arnaud Fernandez, Florence Askenazy, et Valeria Manera. 2024. « Psychiatric Outcomes in Outpatients Affected by Long COVID: A Link between Mental Health and Persistence of Olfactory Complaint ». *World Journal of Psychiatry* 14 (4): 507-12. <https://doi.org/10.5498/wjp.v14.i4.507>.
- Minton, Kekuni, Pat Ogden, et Clare Pain. 2015. *Le trauma et le corps: Une approche sensorimotrice de la psychothérapie*. De Boeck Supérieur.
- Mirman, Aron, Atira S. Bick, Carmel Kalla, Laura Canetti, Ronen Segman, Rotem Dan, Ariel Ben Yehuda, Netta Levin, et Omer Bonne. 2021. « The Imprint of Childhood Adversity on Emotional Processing in High Functioning Young Adults ». *Human Brain Mapping* 42 (3): 615-25. <https://doi.org/10.1002/hbm.25246>.
- Misaki, Masaya, Beni Mulyana, Vadim Zotev, Brent E. Wurfel, Frank Krueger, Matthew Feldner, et Jerzy Bodurka. 2021. « Hippocampal volume recovery with real-time functional MRI amygdala neurofeedback emotional training for posttraumatic stress disorder ». *Journal of Affective Disorders* 283 (mars):229-35. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.01.058>.
- Mitchell, Jennifer M., Michael Bogenschutz, Alia Lilienstein, Charlotte Harrison, Sarah Kleiman, Kelly Parker-Guilbert, Marcela Ot'alora G, et al. 2021. « MDMA-Assisted Therapy for Severe PTSD: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study ». *Nature Medicine* 27 (6): 1025-33. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>.
- Moein, St, Sm Hashemian, P Tabarsi, et RI Doty. 2020. « Prevalence and Reversibility of Smell Dysfunction Measured Psychophysically in a Cohort of COVID-19 Patients ». *International Forum of Allergy & Rhinology* 10 (10). <https://doi.org/10.1002/alr.22680>.
- Mollon, Josephine, Anthony S. David, Stanley Zammit, Glyn Lewis, et Abraham Reichenberg. 2018. « Course of Cognitive Development From Infancy to Early Adulthood in the Psychosis Spectrum ». *JAMA Psychiatry* 75 (3): 270-79. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4327>.
- Montagnese, M, P Leptourgos, C Fernyhough, F Waters, F Larøi, R Jardri, S McCarthy-Jones, et al. 2021. « A Review of Multimodal Hallucinations: Categorization, Assessment, Theoretical Perspectives, and Clinical Recommendations ». *Schizophrenia Bulletin* 47 (1). <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa101>.
- Morán-Kneer, Javier, Ulises Ríos, Stefanella Costa-Cordella, Catalina Barría, Valeria Carvajal, Karyn Valenzuela, et Dalia Wasserman. 2022. « Childhood trauma and social cognition in participants with bipolar disorder: The moderating role of attachment ». *Journal of Affective Disorders Reports* 9 (juillet):100359. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2022.100359>.

- Morrison, A. P., et C. A. Baker. 2000. « Intrusive Thoughts and Auditory Hallucinations: A Comparative Study of Intrusions in Psychosis ». *Behaviour Research and Therapy* 38 (11): 1097-1106.
- Morrison, Anthony P. 1998. « A cognitive analysis of the maintenance of auditory hallucinations: Are voices to schizophrenia what bodily sensations are to panic? » *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* 26 (4): 289-302.
- Mueser, K. T., L. B. Goodman, S. L. Trumbetta, S. D. Rosenberg, f C. Osher, R. Vidaver, P. Auciello, et D. W. Foy. 1998. « Trauma and Posttraumatic Stress Disorder in Severe Mental Illness ». *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 66 (3): 493-99. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.66.3.493>.
- Murase, S., S. Ochiai, et T. Ohta. 2000. « Separation Anxiety Leads to Nonpsychotic Hallucinations ». *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 39 (11): 1345. <https://doi.org/10.1097/00004583-200011000-00006>.
- Murase, Satomi, Shuji Honjo, Kayo Inoko, et Tatsuro Ohta. 2002. « A Child Who Visited the Emergency Room with Stress-Related Nonpsychotic Hallucinations ». *General Hospital Psychiatry* 24 (6): 453-54.
- Murray, Damian R., et Mark Schaller. 2016. « The Behavioral Immune System: Implications for Social Cognition, Social Interaction, and Social Influence ». In *Advances in Experimental Social Psychology*, édité par James M. Olson et Mark P. Zanna, 53:75-129. Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.aesp.2015.09.002>.
- National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. 2014. *Psychosis and Schizophrenia in Adults: Prevention and Management*. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555203/>.
- Nayani, Tony H., et Anthony S. David. 1996. « The Auditory Hallucination: A Phenomenological Survey ». *Psychological Medicine* 26 (1): 177-89. <https://doi.org/10.1017/S003329170003381X>.
- Nazarov, A., P. Frewen, C. Oremus, E. G. Schellenberg, M. C. McKinnon, et R. Lanius. 2015. « Comprehension of Affective Prosody in Women with Post-Traumatic Stress Disorder Related to Childhood Abuse ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 131 (5): 342-49. <https://doi.org/10.1111/acps.12364>.
- Nazarov, A., P. Frewen, M. Parlar, C. Oremus, G. MacQueen, M. McKinnon, et R. Lanius. 2014. « Theory of Mind Performance in Women with Posttraumatic Stress Disorder Related to Childhood Abuse ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 129 (3): 193-201. <https://doi.org/10.1111/acps.12142>.
- Nicol, Katie, Merrick Pope, et Jeremy Hall. 2014. « Facial Emotion Recognition in Borderline Personality: An Association, with Childhood Experience ». *Psychiatry Research* 218 (1-2): 256-58. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.04.017>.
- Nielsen, Kasper Møller, Julie Nordgaard, et Mads Gram Henriksen. 2022. « Delusional Perception Revisited ». *Psychopathology* 55 (6): 325-34. <https://doi.org/10.1159/000524642>.
- Nijenhuis, E. R., P. Spinhoven, J. Vanderlinden, R. van Dyck, et O. van der Hart. 1998. « Somatoform Dissociative Symptoms as Related to Animal Defensive Reactions to Predatory Imminence and Injury ». *Journal of Abnormal Psychology* 107 (1): 63-73. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.107.1.63>.
- Norman, R. M., A. K. Malla, L. Cortese, et F. Diaz. 1998. « Aspects of Dysphoria and Symptoms of Schizophrenia ». *Psychological Medicine* 28 (6): 1433-41. <https://doi.org/10.1017/s003329179800751x>.
- Norman, Sonya B., Ursula S. Myers, Kendall C. Wilkins, Abigail A. Goldsmith, Veselina Hristova, Zian Huang, Kelly C. McCullough, et Shannon K. Robinson. 2012. « Review of biological mechanisms and pharmacological treatments of comorbid PTSD and substance use

- disorder ». *Neuropharmacology*, Post-Traumatic Stress Disorder, 62 (2): 542-51.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.04.032>.
- North, Carol S, AM Suris, RP Smith, et RV King. 2016. « The Evolution of PTSD Criteria across Editions of DSM ». *ANNALS OF CLINICAL PSYCHIATRY* 28 (3): 197-208.
- Oesterle, Elizabeth C. 2013. « Changes in the adult vertebrate auditory sensory epithelium after trauma ». *Hearing Research*, Inner Ear Development and Regeneration, 297 (mars):91-98.
<https://doi.org/10.1016/j.heares.2012.11.010>.
- Ogden, Pat, Clare Pain, et Janina Fisher. 2006. « A Sensorimotor Approach to the Treatment of Trauma and Dissociation ». *The Psychiatric Clinics of North America* 29 (1): 263-79, xi-xii.
<https://doi.org/10.1016/j.psc.2005.10.012>.
- Ohla, K., M. G. Veldhuizen, T. Green, M. E. Hannum, A. J. Bakke, S. T. Moein, A. Tognetti, et al. 2022. « A Follow-up on Quantitative and Qualitative Olfactory Dysfunction and Other Symptoms in Patients Recovering from COVID-19 Smell Loss ». *Rhinology* 60 (3): 207-17.
<https://doi.org/10.4193/Rhin21.415>.
- Olausson, H, Y Lamarre, H Backlund, C Morin, Bg Wallin, G Starck, S Ekholm, et al. 2002. « Unmyelinated tactile afferents signal touch and project to insular cortex ». *Nature neuroscience* 5 (9). <https://doi.org/10.1038/nn896>.
- Organisation Mondiale de la Santé. 2021. « Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : ce qu'il faut savoir ». mai 2021. <https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>.
- Os, J. van, M. Hanssen, R. V. Bijl, et W. Vollebergh. 2001. « Prevalence of Psychotic Disorder and Community Level of Psychotic Symptoms: An Urban-Rural Comparison ». *Archives of General Psychiatry* 58 (7): 663-68.
- Os, J. van, R. J. Linscott, I. Myin-Germeys, P. Delespaul, et L. Krabbendam. 2009. « A Systematic Review and Meta-Analysis of the Psychosis Continuum: Evidence for a Psychosis Proneness-Persistence-Impairment Model of Psychotic Disorder ». *Psychological Medicine* 39 (2): 179-95. <https://doi.org/10.1017/S0033291708003814>.
- Os, Jim van, Manon Hanssen, Maarten Bak, Rob V. Bijl, et Wilma Vollebergh. 2003. « Do Urbanicity and Familial Liability Coparticipate in Causing Psychosis? » *The American Journal of Psychiatry* 160 (3): 477-82. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.3.477>.
- Otte, Martin Sylvester, Hans Nikolaus Caspar Eckel, Leonard Poluschkin, Jens Peter Klussmann, et Jan Christoffer Luers. 2020. « Olfactory Dysfunction in Patients after Recovering from COVID-19 ». *Acta Oto-Laryngologica* 140 (12): 1032-35.
<https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1811999>.
- Otte, Martin Sylvester, Antje Haehner, Marie-Luise Bork, Jens Peter Klussmann, Jan Christoffer Luers, et Thomas Hummel. 2023. « Impact of COVID-19-Mediated Olfactory Loss on Quality of Life ». *ORL; Journal for Oto-Rhino-Laryngology and Its Related Specialties* 85 (1): 1-6.
<https://doi.org/10.1159/000523893>.
- Ouimette, Paige, Jennifer P. Read, Michael Wade, et Vanessa Tirone. 2010. « Modeling associations between posttraumatic stress symptoms and substance use ». *Addictive Behaviors* 35 (1): 64-67. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2009.08.009>.
- Ouss, L., S. Carton, R. Jouvent, et D. Widlöcher. 1990. « French translation and validation of Izard's differential emotion scale. Study of the verbal qualification of emotions ». *L'Encéphale* 16 (6): 453-58.
- Pabel, Luise D., Thomas Hummel, Kerstin Weidner, et Ilona Croy. 2018. « The impact of severity, course and duration of depression on olfactory function ». *Journal of Affective Disorders* 238 (octobre):194-203. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.05.033>.
- Paineau, Damien, Christine Baudoin, Mohamed Grairia, François Rosset, Francis Bornet, Othar Zourabichvili, et Judith Chwalow. 2007. « Développement et validation d'une échelle de qualité de vie axée sur l'alimentation pour la population française ». *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 42 (6): 304-6. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(07\)78163-4](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(07)78163-4).

- Palmer, Laura, Sam Norton, Roberto J. Rona, Nicola T. Fear, et Sharon A. M. Stevelink. 2023. « The Evolution of PTSD Symptoms in Serving and Ex-Serving Personnel of the UK Armed Forces from 2004 to 16: A Longitudinal Examination ». *Journal of Psychiatric Research* 157 (janvier):18-25. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.11.007>.
- Parr, Thomas, et Karl J Friston. 2017. « Working memory, attention, and salience in active inference ». *Scientific Reports* 7 (novembre):14678. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15249-0>.
- Parr, Thomas, et Karl J. Friston. 2018. « The Anatomy of Inference: Generative Models and Brain Structure ». *Frontiers in Computational Neuroscience* 12:90. <https://doi.org/10.3389/fncom.2018.00090>.
- . 2019. « Generalised free energy and active inference ». *Biological Cybernetics* 113 (5): 495-513. <https://doi.org/10.1007/s00422-019-00805-w>.
- Parr, Thomas, Geraint Rees, et Karl J. Friston. 2018. « Computational Neuropsychology and Bayesian Inference ». *Frontiers in Human Neuroscience* 12:61. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00061>.
- Payne, Peter, Peter A. Levine, et Mardi A. Crane-Godreau. 2015. « Somatic Experiencing: Using Interoception and Proprioception as Core Elements of Trauma Therapy ». *Frontiers in Psychology* 6:93. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00093>.
- Peach, N, M Alvarez-Jimenez, Sj Cropper, P Sun, et S Bendall. 2019. « Testing Models of Post-Traumatic Intrusions, Trauma-Related Beliefs, Hallucinations, and Delusions in a First Episode Psychosis Sample ». *The British Journal of Clinical Psychology* 58 (2). <https://doi.org/10.1111/bjc.12206>.
- Peach, N, M Alvarez-Jimenez, Sj Cropper, P Sun, E Halpin, J O'Connell, et S Bendall. 2021. « Trauma and the content of hallucinations and post-traumatic intrusions in first-episode psychosis ». *Psychology and psychotherapy* 94 Suppl 2 (avril). <https://doi.org/10.1111/papt.12273>.
- Pearl, Judea. 2000. *Causality: Models, Reasoning, and Inference*. Cambridge University Press.
- Pedruzo, B., C. Aymerich, A. Catalan, et M. A. Gonzalez-Torres. 2023. « Exposure to childhood trauma and social cognition in individuals at clinical high risk for psychosis and first-episode psychoses ». *Neuroscience Applied, Abstracts of the 36th ECNP Congress 2023*, 2 (janvier):102561. <https://doi.org/10.1016/j.nsa.2023.102561>.
- Pellegrino, Robert, Joel D. Mainland, Christine E. Kelly, Jane K. Parker, et Thomas Hummel. 2021. « Prevalence and Correlates of Parosmia and Phantosmia among Smell Disorders ». *Chemical Senses* 46 (janvier):bjab046. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab046>.
- Perona-Garcelán, Salvador, Francisco Carrascoso-López, José M. García-Montes, María Jesús Ductor-Recuerda, Ana Ma López Jiménez, Oscar Vallina-Fernández, Marino Pérez-Álvarez, et María Teresa Gómez-Gómez. 2012. « Dissociative Experiences as Mediators between Childhood Trauma and Auditory Hallucinations ». *Journal of Traumatic Stress* 25 (3): 323-29. <https://doi.org/10.1002/jts.21693>.
- Perry, Bruce D., Ronnie A. Pollard, Toi L. Blakley, William L. Baker, et Domenico Vigilante. 1995. « Childhood trauma, the neurobiology of adaptation, and “use-dependent” development of the brain: How “states” become “traits.” ». *Infant Mental Health Journal* 16 (4): 271-91. [https://doi.org/10.1002/1097-0355\(199524\)16:4<271::AID-IMHJ2280160404>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/1097-0355(199524)16:4<271::AID-IMHJ2280160404>3.0.CO;2-B).
- Peter A. Levine, Ph.D. 2010. *In an Unspoken Voice: How the Body Releases Trauma and Restores Goodness*. North Atlantic Books.
- Peters, Achim, Bruce S. McEwen, et Karl Friston. 2017. « Uncertainty and Stress: Why It Causes Diseases and How It Is Mastered by the Brain ». *Progress in Neurobiology* 156 (septembre):164-88. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.05.004>.
- Peters, E. R., S. L. Williams, M. A. Cooke, et E. Kuipers. 2012. « It's Not What You Hear, It's the Way You Think about It: Appraisals as Determinants of Affect and Behaviour in Voice Hearers ». *Psychological Medicine* 42 (7): 1507-14. <https://doi.org/10.1017/S0033291711002650>.

- Phelps, E. A., K. J. O'Connor, J. C. Gatenby, J. C. Gore, C. Grillon, et M. Davis. 2001. « Activation of the Left Amygdala to a Cognitive Representation of Fear ». *Nature Neuroscience* 4 (4): 437-41. <https://doi.org/10.1038/86110>.
- Pietrzak, Robert H., Jack Tsai, Cherie Armour, Natalie Mota, Ilan Harpaz-Rotem, et Steven M. Southwick. 2015. « Functional Significance of a Novel 7-Factor Model of DSM-5 PTSD Symptoms: Results from the National Health and Resilience in Veterans Study ». *Journal of Affective Disorders* 174 (mars):522-26. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.007>.
- Pignon, Baptiste, Pierre A. Geoffroy, Axelle Gharib, Pierre Thomas, Dan Moutot, William Brabant, Brigitte Weens, et al. 2018. « Very Early Hallucinatory Experiences: A School-Based Study ». *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 59 (1): 68-75. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12780>.
- Pilowsky, T., N. Yirmiya, S. Arbelle, et T. Mozes. 2000. « Theory of Mind Abilities of Children with Schizophrenia, Children with Autism, and Normally Developing Children ». *Schizophrenia Research* 42 (2): 145-55.
- Plana, India, Marie-Audrey Lavoie, Marco Battaglia, et Amélie M. Achim. 2014. « A meta-analysis and scoping review of social cognition performance in social phobia, posttraumatic stress disorder and other anxiety disorders ». *Journal of Anxiety Disorders* 28 (2): 169-77. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2013.09.005>.
- Pollatos, Olga, Rainer Kopietz, Jennifer Linn, Jessica Albrecht, Vehbi Sakar, Andrea Anzinger, Rainer Schandry, et Martin Wiesmann. 2007. « Emotional Stimulation Alters Olfactory Sensitivity and Odor Judgment ». *Chemical Senses* 32 (6): 583-89. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjm027>.
- Poulton R, Caspi A, Moffitt TE, Cannon M, Murray R, et Harrington H. 2000a. « Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: A 15-year longitudinal study ». *Archives of General Psychiatry* 57 (11): 1053-58. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.11.1053>.
- . 2000b. « Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: A 15-year longitudinal study ». *Archives of General Psychiatry* 57 (11): 1053-58. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.11.1053>.
- Powers, A, A Etkin, A Gyurak, B Bradley, et T Jovanovic. 2015. « Associations Between Childhood Abuse, Posttraumatic Stress Disorder, and Implicit Emotion Regulation Deficits: Evidence From a Low-Income, Inner-City Population ». *Psychiatry* 78 (3). <https://doi.org/10.1080/00332747.2015.1069656>.
- Powers, A. R., C. Mathys, et P. R. Corlett. 2017. « Pavlovian Conditioning-Induced Hallucinations Result from Overweighting of Perceptual Priors ». *Science (New York, N.Y.)* 357 (6351): 596-600. <https://doi.org/10.1126/science.aan3458>.
- Price, Matthew, et Katherine van Stolk-Cooke. 2015. « Examination of the interrelations between the factors of PTSD, major depression, and generalized anxiety disorder in a heterogeneous trauma-exposed sample using DSM 5 criteria ». *Journal of Affective Disorders* 186 (novembre):149-55. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.012>.
- R Core Team. 2020. *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria.: R Foundation for Statistical Computing.
- Rao, R. P., et T. J. Sejnowski. 2001. « Spike-Timing-Dependent Hebbian Plasticity as Temporal Difference Learning ». *Neural Computation* 13 (10): 2221-37. <https://doi.org/10.1162/089976601750541787>.
- Rass, Verena, Piotr Tymoszek, Sabina Sahanic, Beatrice Heim, Dietmar Ausserhofer, Anna Lindner, Mario Kofler, et al. 2023. « Distinct smell and taste disorder phenotype of post-acute COVID-19 sequelae ». *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 280 (11): 5115-28. <https://doi.org/10.1007/s00405-023-08163-x>.
- Rauch, S. L., P. J. Whalen, L. M. Shin, S. C. McInerney, M. L. Macklin, N. B. Lasko, S. P. Orr, et R. K. Pitman. 2000. « Exaggerated Amygdala Response to Masked Facial Stimuli in Posttraumatic

- Stress Disorder: A Functional MRI Study ». *Biological Psychiatry* 47 (9): 769-76. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00828-3](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00828-3).
- Raune, David, Paul Bebbington, Graham Dunn, et Elizabeth Kuipers. 2006. « Event attributes and the content of psychotic experiences in first-episode psychosis ». *Psychological Medicine* 36 (2): 221-30. <https://doi.org/10.1017/S003329170500615X>.
- Read, J., J. van Os, A. P. Morrison, et C. A. Ross. 2005. « Childhood Trauma, Psychosis and Schizophrenia: A Literature Review with Theoretical and Clinical Implications ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 112 (5): 330-50. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00634.x>.
- Reid, Jordan, Charles Cole, Nabeela Malik, Vaughan Bell, et Michael Bloomfield. 2024. « The Effectiveness and Tolerability of Trauma-Focused Psychotherapies for Psychotic Symptoms: A Systematic Review of Trauma-Focused Psychotherapies ». *International Journal of Methods in Psychiatric Research* 33 (1): e2005. <https://doi.org/10.1002/mpr.2005>.
- Reiff, Marian, Dorothy M. Castille, Kristina Muenzenmaier, et Bruce Link. 2012. « Childhood abuse and the content of adult psychotic symptoms ». *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy* 4 (4): 356-69. <https://doi.org/10.1037/a0024203>.
- Resnick, Sandra G., Gary R. Bond, et Kim T. Mueser. 2003. « Trauma and posttraumatic stress disorder in people with schizophrenia ». *Journal of Abnormal Psychology* 112 (3): 415-23. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.112.3.415>.
- Restauri, Nicole, et Alison D. Sheridan. 2020. « Burnout and Posttraumatic Stress Disorder in the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: Intersection, Impact, and Interventions ». *Journal of the American College of Radiology: JACR* 17 (7): 921-26. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2020.05.021>.
- Ric, François, et Dominique Muller. 2017. « Qu'entend-on par cognition sociale ? » In *La cognition sociale*, 7-19. Psycho en +. FONTAINE: Presses universitaires de Grenoble. <https://www.cairn.info/la-cognition-sociale--9782706126963-p-7.htm>.
- Ricard-St-Aubin, J.-S., F.L. Philippe, G. Beaulieu-Pelletier, et S. Lecours. 2010. « Validation francophone de l'Échelle des émotions différentielles IV (EED-IV) ». *Revue Européenne de Psychologie Appliquée/European Review of Applied Psychology* 60 (1): 41-53. <https://doi.org/10.1016/j.erap.2009.05.001>.
- Ríos, U., P. Moya, R. Gonzalez, J. Hermosilla, P. Muñoz, O. Urrejola, et J. P. Jimenez. 2019. « Association between childhood trauma and social cognition, and moderation role by FKBP5, in patients with bipolar disorder I in euthymia ». *European Neuropsychopharmacology*, Abstracts of the 32nd ECNP Congress, 7-10 September 2019, Copenhagen, Denmark, 29 (décembre):S243-44. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.09.360>.
- Rodrigues, Rebecca, et Kelly K. Anderson. 2017. « The Traumatic Experience of First-Episode Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Schizophrenia Research* 189 (novembre):27-36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.01.045>.
- Roelofs, Karin, Philip Spinhoven, Pieter Sandijck, Franny C. Moene, et Kees A. L. Hoogduin. 2005. « The Impact of Early Trauma and Recent Life-Events on Symptom Severity in Patients With Conversion Disorder ». *The Journal of Nervous and Mental Disease* 193 (8): 508. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000172472.60197.4d>.
- Rohr, Juliana Tessari Dias, Cassiano Rodrigues Isaac, Adriano de Almeida de Lima, Ana Garcia, Procópio Miguel Dos Santos, et Maria Clotilde Henriques Tavares. 2022. « Study of Geometric Illusory Visual Perception - A New Perspective in the Functional Evaluation of Children With Strabismus ». *Frontiers in Human Neuroscience* 16:769412. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2022.769412>.
- Rokita, K., M. R. Dauvermann, D. Mothersill, L. Holleran, J. Holland, L. Costello, C. O'Donoghue, et al. 2019. « Childhood trauma and social cognition in schizophrenia ». *European Neuropsychopharmacology*, Abstracts of the ECNP Workshop for Early Career Scientists in

- Europe, 7 - 10 March 2019, Nice, France, 29 (janvier):S687-88.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2019.01.074>.
- Romme, M. A., et A. D. Escher. 1989. « Hearing Voices ». *Schizophrenia Bulletin* 15 (2): 209-16.
<https://doi.org/10.1093/schbul/15.2.209>.
- Romme, Marius, Sandra Escher, Jacqui Dillon, Dirk Corstens, et Mervyn Morris. 2009. *Living with voices: 50 stories of recovery*. Living with voices: 50 stories of recovery. Ross-on-Wye, England: PCCS Books.
- Rooney, Emily A., Caleb J. Hallauer, Hong Xie, Chia-Hao Shih, Daniel Rapport, Jon D. Elhai, et Xin Wang. 2022. « Longitudinal PTSD Symptom Trajectories: Relative Contributions of State Anxiety, Depression, and Emotion Dysregulation ». *Journal of Affective Disorders* 308 (juillet):281-88. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.04.078>.
- Roques, Marjorie, Héroïse Haliday, Dimitra Laimou, Monica Borza, et Élisabeth Baranger. 2023. « Psychose et traumatisme à l'adolescence. Quels liens ? » *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 181 (6): 557-62. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2023.04.009>.
- Rose, Lucie. 2023. « Évaluer la cognition sociale chez l'enfant : état des lieux et enjeux ». *Revue de neuropsychologie* 15 (2): 109-13. <https://doi.org/10.1684/nrp.2023.0755>.
- Rosen, Cherise, Simon McCarthy-Jones, Nev Jones, Kayla A. Chase, et Rajiv P. Sharma. 2018. « Negative Voice-Content as a Full Mediator of a Relation between Childhood Adversity and Distress Ensuing from Hearing Voices ». *Schizophrenia Research* 199 (septembre):361-66.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.03.030>.
- Ross, Robert M., Ryan McKay, Max Coltheart, et Robyn Langdon. 2016. « Perception, Cognition, and Delusion ». *The Behavioral and Brain Sciences* 39 (janvier):e258.
<https://doi.org/10.1017/S0140525X15002691>.
- Ross, Stephanie L., Komal Sharma-Patel, Elissa J. Brown, Jessica S. Hunt, et William F. Chaplin. 2021. « Complex trauma and Trauma-Focused Cognitive-Behavioral Therapy: How do trauma chronicity and PTSD presentation affect treatment outcome? » *Child Abuse & Neglect* 111 (janvier):104734. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2020.104734>.
- Rössler, Wulf, Vladeta Ajdacic-Gross, Stephanie Rodgers, Helene Haker, et Mario Müller. 2016. « Childhood Trauma as a Risk Factor for the Onset of Subclinical Psychotic Experiences: Exploring the Mediating Effect of Stress Sensitivity in a Cross-Sectional Epidemiological Community Study ». *Schizophrenia Research* 172 (1-3): 46-53.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.02.006>.
- Rossum, Inge van, Maria-de-Gracia Dominguez, Roselind Lieb, Hans-Ulrich Wittchen, et Jim van Os. 2011a. « Affective Dysregulation and Reality Distortion: A 10-Year Prospective Study of Their Association and Clinical Relevance ». *Schizophrenia Bulletin* 37 (3): 561-71.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbp101>.
- . 2011b. « Affective Dysregulation and Reality Distortion: A 10-Year Prospective Study of Their Association and Clinical Relevance ». *Schizophrenia Bulletin* 37 (3): 561-71.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbp101>.
- Ruat, Julia, Daniel E. Heinz, Florian P. Binder, Tibor Stark, Robert Neuner, Alice Hartmann, Paul M. Kaplick, Alon Chen, Michael Czisch, et Carsten T. Wotjak. 2021. « Structural correlates of trauma-induced hyperarousal in mice ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 111 (décembre):110404. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110404>.
- Rubio, Jose M., Julio Sanjuán, Ludwing Flórez-Salamanca, et Manuel J. Cuesta. 2012a. « Examining the course of hallucinatory experiences in children and adolescents: A systematic review ». *Schizophrenia Research* 138 (2-3): 248-54. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.012>.
- . 2012b. « Examining the course of hallucinatory experiences in children and adolescents: A systematic review ». *Schizophrenia Research* 138 (2-3): 248-54.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.03.012>.

- Rumeau, C., D. T. Nguyen, et R. Jankowski. 2016. « How to assess olfactory performance with the Sniffin' Sticks test® ». *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases* 133 (3): 203-6. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2015.08.004>.
- Russo, Manuela, Katie Mahon, Megan Shanahan, Carly Solon, Elizabeth Ramjas, Justin Turpin, et Katherine E. Burdick. 2015. « The Association between Childhood Trauma and Facial Emotion Recognition in Adults with Bipolar Disorder ». *Psychiatry Research* 229 (3): 771. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.08.004>.
- Sasson, Noah J., et Amy E. Pinkham. 2018. « Exploring the Role of Social Cognition in the Relationship Between Trauma and Psychopathology ». *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 3 (10): 822-23. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.07.011>.
- Savic, I., H. Berglund, B. Gulyas, et P. Roland. 2001. « Smelling of Odorous Sex Hormone-like Compounds Causes Sex-Differentiated Hypothalamic Activations in Humans ». *Neuron* 31 (4): 661-68. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(01\)00390-7](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(01)00390-7).
- Saxe, R, et N Kanwisher. 2003. « People thinking about thinking people: The role of the temporo-parietal junction in "theory of mind" ». *NeuroImage* 19 (4): 1835-42. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(03\)00230-1](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(03)00230-1).
- Schablitzky, Sylvia, et Bettina M. Pause. 2014. « Sadness might isolate you in a non-smelling world: olfactory perception and depression ». *Frontiers in Psychology* 5 (février). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00045>.
- Schachter, Stanley, et Jerome Singer. 1962. « Cognitive, social, and physiological determinants of emotional state ». *Psychological Review* 69 (5): 379-99. <https://doi.org/10.1037/h0046234>.
- Schepens, Emma J. A., Digna M. A. Kamalski, Inge Stegeman, et null Lifelines Corona Research Initiative. 2023. « A Comparative Analysis of the Incidence, Severity and Duration of Smell and Taste Loss in COVID-19 Cases Versus Non-COVID-19 Cases: A Longitudinal Cohort Study ». *Journal of Clinical Medicine* 12 (19): 6267. <https://doi.org/10.3390/jcm12196267>.
- Schiavone, FL, P. Frewen, M Mackinnon, et R. Lanius. 2021. « Le sous-type dissociatif du TSPT ». REVIS - inceste et psychotraumatisme. 10 février 2021. <https://revisherault.org/sous-type-dissociatif-du-tspt>.
- Schimmelmann, Benno G, Chantal Michel, Alexandra Martz-Irngartinger, Caroline Linder, et Frauke Schultze-Lutter. 2015. « Age matters in the prevalence and clinical significance of ultra-high-risk for psychosis symptoms and criteria in the general population: Findings from the BEAR and BEARS-kid studies ». *World Psychiatry* 14 (2): 189-97. <https://doi.org/10.1002/wps.20216>.
- Schmitt, Ara J., et David L. Wodrich. 2004a. « Validation of a Developmental Neuropsychological Assessment (NEPSY) through comparison of neurological, scholastic concerns, and control groups ». *Archives of Clinical Neuropsychology* 19 (8): 1077-93. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.02.002>.
- . 2004b. « Validation of a Developmental Neuropsychological Assessment (NEPSY) through comparison of neurological, scholastic concerns, and control groups ». *Archives of Clinical Neuropsychology* 19 (8): 1077-93. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.02.002>.
- Schmittmann, Verena D., Angélique O. J. Cramer, Lourens J. Waldorp, Sacha Epskamp, Rogier A. Kievit, et Denny Borsboom. 2013. « Deconstructing the construct: A network perspective on psychological phenomena ». *New Ideas in Psychology, On defining and interpreting constructs: Ontological and epistemological constraints*, 31 (1): 43-53. <https://doi.org/10.1016/j.newideapsych.2011.02.007>.
- Schmitz, G., et L. Tandonnet. 2023. « Le psychotraumatisme chez l'enfant et l'adolescent est-il un facteur de risque d'émergence d'un trouble psychotique ? Une revue de la littérature ». *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 71 (3): 125-33. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2023.01.006>.
- Schneider, Frank, Ruben C. Gur, Kathrin Koch, Volker Backes, Katrin Amunts, N. Jon Shah, Warren Bilker, Raquel E. Gur, et Ute Habel. 2006. « Impairment in the Specificity of Emotion

- Processing in Schizophrenia ». *The American Journal of Psychiatry* 163 (3): 442-47.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.3.442>.
- Schneider, K, S Hirsch, et M Shepherd. 1974. « The concept of delusion ». In *Themes and Variations in European Psychiatry*.
https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=The%20concept%20of%20delusion&author=K%20Schneider&author=M%20Shepherd&author=SR%20Hirsch&publication_year=1974&book=Themes%20and%20variations%20in%20European%20psychiatry%3A%20an%20anthology.
- Schore, Allan N. 2003. *Affect Dysregulation and Disorders of the Self (Norton Series on Interpersonal Neurobiology)*. W. W. Norton & Company.
- Schou, Thor Mertz, Samia Joca, Gregers Wegener, et Cecilie Bay-Richter. 2021. « Psychiatric and Neuropsychiatric Sequelae of COVID-19 - A Systematic Review ». *Brain, Behavior, and Immunity* 97 (octobre):328-48. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.018>.
- Schreier, H. A. 1998. « Auditory Hallucinations in Nonpsychotic Children with Affective Syndromes and Migraines: Report of 13 Cases ». *Journal of Child Neurology* 13 (8): 377-82.
- . 1999. « Hallucinations in Nonpsychotic Children: More Common than We Think? » *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 38 (5): 623-25.
<https://doi.org/10.1097/00004583-199905000-00028>.
- Schurz, Matthias, Joaquim Radua, Markus Aichhorn, Fabio Richlan, et Josef Perner. 2014.
 « Fractionating theory of mind: A meta-analysis of functional brain imaging studies ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 42 (mai):9-34.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.01.009>.
- Scott, James Graham, Barry Nurcombe, Judith Sheridan, et Margaret McFarland. 2007.
 « Hallucinations in Adolescents with Post-Traumatic Stress Disorder and Psychotic Disorder ». *Australasian Psychiatry: Bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* 15 (1): 44-48. <https://doi.org/10.1080/10398560601083084>.
- Scott, Monique, Susan L. Rossell, Denny Meyer, Wei Lin Toh, et Neil Thomas. 2020. « Childhood Trauma, Attachment and Negative Schemas in Relation to Negative Auditory Verbal Hallucination (AVH) Content ». *Psychiatry Research* 290 (août):112997.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112997>.
- Scott, Monique, Susan L Rossell, Wei Lin Toh, et Neil Thomas. 2020. « The relationship between anxiety, depression, and subtypes of negative auditory verbal hallucination (AVH) content in affective and non-affective psychosis ». *Psychiatry Research* 294 (décembre):113500.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113500>.
- Seedat, Soraya, Murray B. Stein, Piet P. Oosthuizen, Robin A. Emsley, et Dan J. Stein. 2003. « Linking Posttraumatic Stress Disorder and Psychosis: A Look at Epidemiology, Phenomenology, and Treatment ». *The Journal of Nervous and Mental Disease* 191 (10): 675.
<https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000092177.97317.26>.
- Séguin, Jean Richard, et Philip David Zelazo. 2005. « Executive Function in Early Physical Aggression ». In *Developmental origins of aggression*, 307-29. New York, NY, US: The Guilford Press.
- Sengutta, Mary, Łukasz Gawęda, Steffen Moritz, et Anne Karow. 2019. « The Mediating Role of Borderline Personality Features in the Relationship between Childhood Trauma and Psychotic-like Experiences in a Sample of Help-Seeking Non-Psychotic Adolescents and Young Adults ». *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 56 (février):84-90. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.11.009>.
- Seth, Anil K. 2013. « Interoceptive Inference, Emotion, and the Embodied Self ». *Trends in Cognitive Sciences* 17 (11): 565-73. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.09.007>.
- Shalev, A. Y., T. Peri, D. Brandes, S. Freedman, S. P. Orr, et R. K. Pitman. 2000. « Auditory Startle Response in Trauma Survivors with Posttraumatic Stress Disorder: A Prospective Study ». *The American Journal of Psychiatry* 157 (2): 255-61. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.2.255>.

- Shalev, Lee, Rony Paz, et Galia Avidan. 2018. « Visual Aversive Learning Compromises Sensory Discrimination ». *Journal of Neuroscience* 38 (11): 2766-79.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0889-17.2017>.
- Shamay-Tsoory, S. G., R. Tomer, B. D. Berger, et J. Aharon-Peretz. 2003. « Characterization of Empathy Deficits following Prefrontal Brain Damage: The Role of the Right Ventromedial Prefrontal Cortex ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 15 (3): 324-37.
<https://doi.org/10.1162/089892903321593063>.
- Shapiro, Francine. 1995. *Eye movement desensitization and reprocessing: Basic principles, protocols, and procedures*. Eye movement desensitization and reprocessing: Basic principles, protocols, and procedures. New York, NY, US: Guilford Press.
- . 2001. *Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR), Second Edition: Basic Principles, Protocols, and Procedures*. Guilford Press.
- Sheehan, David V., Kathy H. Sheehan, R. Douglas Shytle, Juris Janavs, Yvonne Bannon, Jamison E. Rogers, Karen M. Milo, Sandra L. Stock, et Berney Wilkinson. 2010a. « Reliability and Validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID) ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 71 (3): 313-26.
<https://doi.org/10.4088/JCP.09m05305whi>.
- . 2010b. « Reliability and Validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID) ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 71 (3): 313-26.
<https://doi.org/10.4088/JCP.09m05305whi>.
- Shevlin, Mark, Cherie Armour, Jamie Murphy, James E. Houston, et Gary Adamson. 2011. « Evidence for a Psychotic Posttraumatic Stress Disorder Subtype Based on the National Comorbidity Survey ». *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 46 (11): 1069-78.
<https://doi.org/10.1007/s00127-010-0281-4>.
- Shin, Lisa M., Christopher I. Wright, Paul A. Cannistraro, Michelle M. Wedig, Katherine McMullin, Brian Martis, Michael L. Macklin, et al. 2005. « A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Amygdala and Medial Prefrontal Cortex Responses to Overtly Presented Fearful Faces in Posttraumatic Stress Disorder ». *Archives of General Psychiatry* 62 (3): 273-81.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.3.273>.
- Shinn, Ann K., Jonathan D. Wolff, Melissa Hwang, Lauren A. M. Lebois, Mathew A. Robinson, Sherry R. Winternitz, Dost Öngür, Kerry J. Ressler, et Milissa L. Kaufman. 2019. « Assessing Voice Hearing in Trauma Spectrum Disorders: A Comparison of Two Measures and a Review of the Literature ». *Frontiers in Psychiatry* 10:1011. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.01011>.
- Sikich, Linmarie. 2013. « Diagnosis and Evaluation of Hallucinations and Other Psychotic Symptoms in Children and Adolescents ». *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 22 (4): 655-73. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2013.06.005>.
- Silove, Derrick, Shakeh Momartin, Claire Marnane, Zachary Steel, et Vijaya Manicavasagar. 2010. « Adult Separation Anxiety Disorder among War-Affected Bosnian Refugees: Comorbidity with PTSD and Associations with Dimensions of Trauma ». *Journal of Traumatic Stress* 23 (1): 169-72. <https://doi.org/10.1002/jts.20490>.
- Simonds, J. F. 1975. « Hallucinations in Nonpsychotic Children and Adolescents ». *Journal of Youth and Adolescence* 4 (2): 171-82. <https://doi.org/10.1007/BF01537440>.
- Slotema, Christina W., David P. G. van den Berg, Annemieke Driessen, Bobbie Wilhelmus, et Ingmar H. A. Franken. 2019. « Feasibility of EMDR for Posttraumatic Stress Disorder in Patients with Personality Disorders: A Pilot Study ». *European Journal of Psychotraumatology* 10 (1): 1614822. <https://doi.org/10.1080/20008198.2019.1614822>.
- Smailes, David, Ben Alderson-Day, Charles Fernyhough, Simon McCarthy-Jones, et Guy Dodgson. 2015. « Tailoring Cognitive Behavioral Therapy to Subtypes of Voice-Hearing ». *Frontiers in Psychology* 6:1933. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01933>.
- Smith, Ben, David G. Fowler, Daniel Freeman, Paul Bebbington, Hannah Bashforth, Philippa Garety, Graham Dunn, et Elizabeth Kuipers. 2006. « Emotion and Psychosis: Links between

- Depression, Self-Esteem, Negative Schematic Beliefs and Delusions and Hallucinations ». *Schizophrenia Research* 86 (1-3): 181-88. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.06.018>.
- Smith, Kimberly W., Dakota J. Sicignano, Adrian V. Hernandez, et C. Michael White. 2022. « MDMA-Assisted Psychotherapy for Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review With Meta-Analysis ». *Journal of Clinical Pharmacology* 62 (4): 463-71. <https://doi.org/10.1002/jcph.1995>.
- Snaith, R. P., M. Hamilton, S. Morley, A. Humayan, D. Hargreaves, et P. Trigwell. 1995. « A Scale for the Assessment of Hedonic Tone the Snaith–Hamilton Pleasure Scale ». *The British Journal of Psychiatry* 167 (1): 99-103. <https://doi.org/10.1192/bjp.167.1.99>.
- Solomon, Zahava, Danny Horesh, et Karni Ginzburg. 2021. « Trajectories of PTSD and Secondary Traumatization: A Longitudinal Study ». *Journal of Psychiatric Research* 138 (juin):354-59. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.03.027>.
- Speck, Patricia M., LaQuadria S. Robinson, Karmie Johnson, et Lauren Mays. 2023. « Care for Women with past Trauma: The Physiology of Stress and Trauma ». *Advances in Family Practice Nursing, Advances in Family Practice Nursing, Volume 5, 5 (1): 137-49*. <https://doi.org/10.1016/j.yfnp.2023.01.006>.
- Speranza, M. 2009. « Cognitions sociales et schizophrénie à début précoce ». *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 57 (1): 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2008.05.014>.
- Stanton, Kate J., Brian Denietolis, Brien J. Goodwin, et Yael Dvir. 2020. « Childhood Trauma and Psychosis: An Updated Review ». *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 29 (1): 115-29. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2019.08.004>.
- Stasi, Cristina, Silvia Fallani, Fabio Voller, et Caterina Silvestri. 2020. « Treatment for COVID-19: An Overview ». *European Journal of Pharmacology* 889 (décembre):173644. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173644>.
- Steel, Craig. 2015. « Hallucinations as a Trauma-Based Memory: Implications for Psychological Interventions ». *Frontiers in Psychology* 0. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01262>.
- Steenhuis, Laura A., Gerdina H. M. Pijnenborg, Jim van Os, André Aleman, Maaïke H. Nauta, et Agna A. Bartels-Velthuis. 2019. « Childhood theory of mind does not predict psychotic experiences and social functioning in a general population sample of adolescents ». *PLoS ONE* 14 (2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0213165>.
- Stern, K., et M. K. McClintock. 1998. « Regulation of Ovulation by Human Pheromones ». *Nature* 392 (6672): 177-79. <https://doi.org/10.1038/32408>.
- Steuwe, Carolin, Ruth A. Lanius, et Paul A. Frewen. 2012. « Evidence for a Dissociative Subtype of PTSD by Latent Profile and Confirmatory Factor Analyses in a Civilian Sample ». *Depression and Anxiety* 29 (8): 689-700. <https://doi.org/10.1002/da.21944>.
- Stevens, Jennifer S., Tanja Jovanovic, Negar Fani, Timothy D. Ely, Ebony M. Glover, Bekh Bradley, et Kerry J. Ressler. 2013. « Disrupted Amygdala-Prefrontal Functional Connectivity in Civilian Women with Posttraumatic Stress Disorder ». *Journal of Psychiatric Research* 47 (10): 1469-78. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.05.031>.
- Stevens, Laura, Madeleine Bregulla, et Dirk Scheele. 2024. « Out of touch? How trauma shapes the experience of social touch – Neural and endocrine pathways ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 159 (avril):105595. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2024.105595>.
- Stevenson, Richard J. 2011. « Olfactory Illusions: Where Are They? ». *Consciousness and Cognition* 20 (4): 1887-98. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2011.05.011>.
- Stockert, Sophia H. H. von, Eiko I. Fried, Cherie Armour, et Robert H. Pietrzak. 2018. « Evaluating the Stability of DSM-5 PTSD Symptom Network Structure in a National Sample of U.S. Military Veterans ». *Journal of Affective Disorders* 229 (mars):63-68. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.043>.
- Stoltenborgh, Marije, Marian J. Bakermans-Kranenburg, et Marinus H. Van IJzendoorn. 2013. « The Neglect of Child Neglect: A Meta-Analytic Review of the Prevalence of Neglect ». *Social*

- Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 48 (3): 345-55. <https://doi.org/10.1007/s00127-012-0549-y>.
- Stuck, Boris A., Susanne Menzel, Martin Laudien, Constantin A. Hintschich, et Thomas Hummel. 2023. « COVID-19-Induced Olfactory Loss ». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 151 (4): 895-97. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.02.007>.
- Sullivan, Sarah A., Daphne Kounali, Mary Cannon, Anthony S. David, Paul C. Fletcher, Peter Holmans, Hannah Jones, et al. 2020. « A Population-Based Cohort Study Examining the Incidence and Impact of Psychotic Experiences From Childhood to Adulthood, and Prediction of Psychotic Disorder ». *The American Journal of Psychiatry* 177 (4): 308-17. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19060654>.
- Sunshine, Anna, et Jon McClellan. 2023. « Practitioner Review: Psychosis in Children and Adolescents ». *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 64 (7): 980-88. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13777>.
- Symann, S., et J. -Y. Hayez. 2008. « Hallucinations chez un enfant non psychotique ». *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence* 56 (1): 27-31. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2007.11.002>.
- Synapses, La main à la pâte. 2020. « La perception sensorielle ». mai 2020. <https://synapses-lamap.org/2020/05/15/perception/>.
- Tagay, Sefik, Stephan Herpertz, Mathias Langkafel, et Wolfgang Senf. 2005. « Posttraumatic stress disorder in a psychosomatic outpatient clinic: Gender effects, psychosocial functioning, sense of coherence, and service utilization ». *Journal of Psychosomatic Research* 58 (5): 439-46. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2004.09.007>.
- Taleb, M. 2014. « Adversité sociale et troubles psychotiques ». *European Psychiatry, Hors-série 1 – 6ème Congrès Français de Psychiatrie – Nice, novembre 2014*, 29 (8, Supplement): 630-31. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2014.09.134>.
- Tan, Hui Qi Mandy, Alfonso Luca Pendolino, Peter J Andrews, et David Choi. 2022. « Prevalence of olfactory dysfunction and quality of life in hospitalised patients 1 year after SARS-CoV-2 infection: a cohort study ». *BMJ Open* 12 (1). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-054598>.
- Tardi, PM. 2020. « Effet de l'EMDR sur les aspects émotionnels, cognitifs et corporels du TSPT ». Aix-Marseille Université - Ecole de Medecine.
- Tarquinio, Cyril, et Yann Auxéméry. 2022. *Manuel des troubles psychotraumatiques*. Dunod.
- Terr, L. C. 1991. « Childhood Traumas: An Outline and Overview ». *The American Journal of Psychiatry* 148 (1): 10-20. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.1.10>.
- Tesarz, Jonas, David Baumeister, Tonny Elmoose Andersen, et Henrik Bjarke Vaegter. 2020. « Pain Perception and Processing in Individuals with Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review with Meta-Analysis ». *PAIN Reports* 5 (5): e849. <https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000849>.
- Thakur, Tanu, et Vikas Gupta. 2024. « Auditory Hallucinations ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557633/>.
- « The PTSD Checklist (PCL): Reliability, validity, and diagnostic utility ». 1993. Annual convention of the international society for traumatic stress studies https://scholar.google.com/citations?view_op=view_citation&hl=en&user=ddEs-1oAAAAJ&citation_for_view=ddEs-1oAAAAJ:u-x6o8ySG0sC.
- Thompson, Andrew, Barnaby Nelson, Catherine McNab, Magenta Simmons, Steven Leicester, Patrick D. McGorry, Andreas Bechdolf, et Alison R. Yung. 2010. « Psychotic Symptoms with Sexual Content in the "Ultra High Risk" for Psychosis Population: Frequency and Association with Sexual Trauma ». *Psychiatry Research* 177 (1-2): 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.02.011>.
- Thümmeler, S., et F. Askenazy. 2018. « K-SADS-PL DSM-5 French version (of K-SADS-PL DSM-5 November 2016, Kaufmann J, Birnhaer B, Axelson D, Perepletchikova F, Brent D, Ryan N) ».

- Tien, A. Y., et W. W. Eaton. 1992. « Psychopathologic Precursors and Sociodemographic Risk Factors for the Schizophrenia Syndrome ». *Archives of General Psychiatry* 49 (1): 37-46.
- Toomre, Derek, Sasikiran Kandula, et Jeffrey Shaman. 2023. « Longitudinal Association of COVID-19 Hospitalization and Death with Online Search for Loss of Smell or Taste ». *Emerging Infectious Diseases* 29 (8): 1711-13. <https://doi.org/10.3201/eid2908.230071>.
- Trecca, Eleonora M.C., Michele Cassano, Francesco Longo, Paolo Petrone, Cesare Miani, Thomas Hummel, et Matteo Gelardi. 2022. « Results from psychophysical tests of smell and taste during the course of SARS-CoV-2 infection: a review ». *Acta Otorhinolaryngologica Italica* 42 (Suppl 1): S20-35. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-suppl.1-42-2022-03>.
- Trotta, A., R. M. Murray, et H. L. Fisher. 2015. « The impact of childhood adversity on the persistence of psychotic symptoms: a systematic review and meta-analysis ». *Psychological Medicine* 45 (12): 2481-98. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000574>.
- Trujillo-Llano, Catalina, Agustín Sainz-Ballesteros, Fabián Suarez-Ardila, María Luz Gonzalez-Gadea, Agustín Ibáñez, Eduar Herrera, et Sandra Baez. 2024. « Neuroanatomical markers of social cognition in neglected adolescents ». *Neurobiology of Stress* 31 (juillet):100642. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2024.100642>.
- Tsuang, Ming T., Jim Van Os, Rajiv Tandon, Deanna M. Barch, Juan Bustillo, Wolfgang Gaebel, Raquel E. Gur, et al. 2013. « Attenuated psychosis syndrome in DSM-5 ». *Schizophrenia Research, DSM-5*, 150 (1): 31-35. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.004>.
- Turner, Michelle H., Mark Bernard, Max Birchwood, Chris Jackson, et Chris Jones. 2013. « The Contribution of Shame to Post-Psychotic Trauma ». *The British Journal of Clinical Psychology* 52 (2): 162-82. <https://doi.org/10.1111/bjc.12007>.
- Uddin, Lucina Q., Jason S. Nomi, Benjamin Hébert-Seropian, Jimmy Ghaziri, et Olivier Boucher. 2017. « Structure and Function of the Human Insula ». *Journal of Clinical Neurophysiology* 34 (4): 300. <https://doi.org/10.1097/WNP.0000000000000377>.
- Vaira, Luigi Angelo, Claudia Gessa, Giovanna Deiana, Giovanni Salzano, Fabio Maglitter, Jerome R. Lechien, Sven Saussez, et al. 2022. « The Effects of Persistent Olfactory and Gustatory Dysfunctions on Quality of Life in Long-COVID-19 Patients ». *Life (Basel, Switzerland)* 12 (2). <https://doi.org/10.3390/life12020141>.
- Valera, Eve, et Aaron Kucyi. 2017. « Brain Injury in Women Experiencing Intimate Partner-Violence: Neural Mechanistic Evidence of an “Invisible” Trauma ». *Brain Imaging and Behavior* 11 (6): 1664-77. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9643-1>.
- Valsamidis, Konstantinos, Athanasia Printza, Jannis Constantinidis, et Stefanos Triaridis. 2020a. « The Impact of Olfactory Dysfunction on the Psychological Status and Quality of Life of Patients with Nasal Obstruction and Septal Deviation ». *International Archives of Otorhinolaryngology* 24 (2): e237-46. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701269>.
- . 2020b. « The Impact of Olfactory Dysfunction on the Psychological Status and Quality of Life of Patients with Nasal Obstruction and Septal Deviation ». *International Archives of Otorhinolaryngology* 24 (02): e237-46. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701269>.
- Van Nierop, Martine, Tineke Lataster, Feikje Smeets, Nicole Gunther, Catherine van Zelst, Ron de Graaf, Margreet ten Have, et al. 2014. « Psychopathological Mechanisms Linking Childhood Traumatic Experiences to Risk of Psychotic Symptoms: Analysis of a Large, Representative Population-Based Sample ». *Schizophrenia Bulletin* 40 (Suppl_2): S123-30. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt150>.
- Van Overmeire, Roel. 2020. « The Methodological Problem of Identifying Criterion A Traumatic Events During the COVID-19 Era: A Commentary on Karatzias et al. (2020) ». *Journal of Traumatic Stress* 33 (5): 864-65. <https://doi.org/10.1002/jts.22594>.
- Vandersteen, Clair, Payne Magali, Louise-Emilie Dumas, Victoria Metelkina-Fernandez, Alexandra Plonka, David Chirio, Elisa Demonchy, et al. 2021. « Persistent olfactory complaints after COVID-19: a new interpretation of the psychophysical olfactory scores ». *Rhinology Online* 4 (avril):66-72. <https://doi.org/10.4193/RHINOL/21.010>.

- Vandersteen, Clair, Magali Payne, Louise-Émilie Dumas, Élisabeth Cancian, Alexandra Plonka, Grégoire D'Andréa, David Chirio, et al. 2022. « Olfactory Training in Post-COVID-19 Persistent Olfactory Disorders: Value Normalization for Threshold but Not Identification ». *Journal of Clinical Medicine* 11 (12): 3275. <https://doi.org/10.3390/jcm11123275>.
- Vandersteen, Clair, Magali Payne, Louise-Émilie Dumas, Alexandra Plonka, Grégoire D'Andréa, David Chirio, Élisabeth Demonchy, et al. 2021. « What about using sniffin' sticks 12 items test to screen post-COVID-19 olfactory disorders? » *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, octobre, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07148-y>.
- Varese, F., E. Barkus, et R. P. Bentall. 2012. « Dissociation Mediates the Relationship between Childhood Trauma and Hallucination-Proneness ». *Psychological Medicine* 42 (5): 1025-36. <https://doi.org/10.1017/S0033291711001826>.
- Varese, Filippo, Feikje Smeets, Marjan Drukker, Ritsaert Lieverse, Tineke Lataster, Wolfgang Viechtbauer, John Read, Jim van Os, et Richard P. Bentall. 2012. « Childhood Adversities Increase the Risk of Psychosis: A Meta-Analysis of Patient-Control, Prospective- and Cross-Sectional Cohort Studies ». *Schizophrenia Bulletin* 38 (4): 661-71. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs050>.
- Vavasseur-Desperriers, Julien. 2007a. *Evaluation du rapport aux voix dans la schizophrénie: validation de la version française de l'échelle « Revised Beliefs About Voices Questionnaire » - BAVQR*.
- . 2007b. *Evaluation du rapport aux voix dans la schizophrénie: validation de la version française de l'échelle « Revised Beliefs About Voices Questionnaire » - BAVQR*.
- Velikonja, T., E. Velthorst, J. Zinberg, T. D. Cannon, B. A. Cornblatt, D. O. Perkins, K. S. Cadenhead, et al. 2021. « Childhood Trauma and Cognitive Functioning in Individuals at Clinical High Risk (CHR) for Psychosis ». *Development and Psychopathology* 33 (1): 53-64. <https://doi.org/10.1017/S095457941900155X>.
- Vercammen, Ans, Henderikus Knegtering, Johann A. den Boer, Edith J. Liemburg, et André Aleman. 2010. « Auditory Hallucinations in Schizophrenia Are Associated with Reduced Functional Connectivity of the Temporo-Parietal Area ». *Biological Psychiatry* 67 (10): 912-18. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.11.017>.
- Volpato, E., C. Cavallera, G. Castelnuovo, E. Molinari, et F. Pagnini. 2022. « The “common” experience of voice-hearing and its relationship with shame and guilt: a systematic review ». *BMC Psychiatry* 22 (avril):281. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-03902-6>.
- Waizel-Haiat, Salomón, et José Waizel-Bucay. 2021. « Loss of smell, a preliminary indicator of COVID-19 ». *Revista Médica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social* 59 (1): 4-6. <https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M21000046>.
- Walker, E. 1981. « Emotion Recognition in Disturbed and Normal Children: A Research Note ». *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines* 22 (3): 263-68.
- Wallace, Mark T., Tiffany G. Woynaroski, et Ryan A. Stevenson. 2020. « Multisensory Integration as a Window into Orderly and Disrupted Cognition and Communication ». *Annual Review of Psychology* 71 (janvier):193-219. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010419-051112>.
- Wallis, S., P. Denno, J. Ives, P. Mallikarjun, S. J. Wood, F. Oyebode, M. Broome, et R. Upthegrove. 2022. « The Phenomenology of Auditory Verbal Hallucinations in Emotionally Unstable Personality Disorder and Post-Traumatic Stress Disorder ». *Irish Journal of Psychological Medicine* 39 (2): 196-206. <https://doi.org/10.1017/ipm.2020.77>.
- Warner, Elizabeth, Jane Koomar, Bryan Lary, et Alexandra Cook. 2013. « Can the Body Change the Score? Application of Sensory Modulation Principles in the Treatment of Traumatized Adolescents in Residential Settings ». *Journal of Family Violence* 28 (7): 729-38. <https://doi.org/10.1007/s10896-013-9535-8>.
- Warner, Elizabeth, Joseph Spinazzola, Anne Westcott, Cecile Gunn, et Hilary Hodgdon. 2014. « The Body Can Change the Score: Empirical Support for Somatic Regulation in the Treatment of Traumatized Adolescents ». *Journal of Child & Adolescent Trauma* 7 (4): 237-46. <https://doi.org/10.1007/s40653-014-0030-z>.

- Waters, F., J. D. Blom, R. Jardri, K. Hugdahl, et I. E. C. Sommer. 2018. « Auditory hallucinations, not necessarily a hallmark of psychotic disorder ». *Psychological Medicine* 48 (4): 529-36. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002203>.
- Waters, Flavie, et Charles Fernyhough. 2017. « Hallucinations: A Systematic Review of Points of Similarity and Difference Across Diagnostic Classes ». *Schizophrenia Bulletin* 43 (1): 32-43. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw132>.
- Weis, Carissa N., E. Kate Webb, Terri A. deRoos-Cassini, et Christine L. Larson. 2022. « Emotion Dysregulation Following Trauma: Shared Neurocircuitry of Traumatic Brain Injury and Trauma-Related Psychiatric Disorders ». *Biological Psychiatry* 91 (5): 470-77. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.07.023>.
- Whitcroft, Katherine Lisa, et Thomas Hummel. 2020. « Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management ». *JAMA* 323 (24): 2512-14. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.8391>.
- Whitfield, Charles L., Shanta R. Dube, Vincent J. Felitti, et Robert F. Anda. 2005. « Adverse Childhood Experiences and Hallucinations ». *Child Abuse & Neglect* 29 (7): 797-810. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2005.01.004>.
- Whitton, Alexis, Florence Couture, Loonan Chauvette, et Andréanne Sharp. 2023. « Octave Illusion: Stimulation Frequencies Can Modulate Perception ». *Psychological Research* 87 (7): 2183-91. <https://doi.org/10.1007/s00426-023-01805-z>.
- Wilker, Sarah, Anett Pfeiffer, Stephan Kolassa, Daniela Koslowski, Thomas Elbert, et Iris-Tatjana Kolassa. 2015. « How to Quantify Exposure to Traumatic Stress? Reliability and Predictive Validity of Measures for Cumulative Trauma Exposure in a Post-Conflict Population ». *European Journal of Psychotraumatology* 6:28306. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v6.28306>.
- Wilkerson, Allison K., Thomas W. Uhde, Kimberly Leslie, W. Connor Freeman, Steven D. LaRowe, Aicko Schumann, et Bernadette M. Cortese. 2018. « Paradoxical Olfactory Function in Combat Veterans: The Role of PTSD and Odor Factors ». *Military Psychology: The Official Journal of the Division of Military Psychology, American Psychological Association* 30 (2): 120-30. <https://doi.org/10.1080/08995605.2018.1425063>.
- Wilkinson, Sam, Guy Dodgson, et Kevin Meares. 2017. « Predictive Processing and the Varieties of Psychological Trauma ». *Frontiers in Psychology* 8:1840. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01840>.
- Wincza, Radoslaw, Calum Hartley, Megan Readman, Sally Linkenauger, et Trevor Crawford. 2023. « Susceptibility to Geometrical Visual Illusions in Parkinson's Disorder ». *Frontiers in Psychology* 14:1289160. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1289160>.
- Winter, Anja L., Sofie Henecke, Johan N. Lundström, et Evelina Thunell. 2023. « Impairment of Quality of Life Due to COVID-19-Induced Long-Term Olfactory Dysfunction ». *Frontiers in Psychology* 14:1165911. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1165911>.
- Woodward, James. 2005. *Making Things Happen: A Theory of Causal Explanation*. Oxford University Press, USA.
- Wright, C. I., H. Fischer, P. J. Whalen, S. C. McInerney, L. M. Shin, et S. L. Rauch. 2001. « Differential Prefrontal Cortex and Amygdala Habituation to Repeatedly Presented Emotional Stimuli ». *Neuroreport* 12 (2): 379-83. <https://doi.org/10.1097/00001756-200102120-00039>.
- Yang, Beining, Yulong Jia, Weimin Zheng, Ling Wang, Qunya Qi, Wen Qin, Xuejing Li, et al. 2023. « Structural changes in the thalamus and its subregions in regulating different symptoms of posttraumatic stress disorder ». *Psychiatry Research: Neuroimaging* 335 (octobre):111706. <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2023.111706>.
- Yao, S.-N., J. Cottraux, I. Note, C. De Mey-Guillard, E. Mollard, et V. Ventureyra. 2003. « Evaluation des états de stress post-traumatique: validation d'une échelle, la PCLS. » *L'Encéphale* 29 (3 Pt 1): 232-38.
- Yochman, Aviva, et Ruth Pat-Horenczyk. 2020. « Sensory Modulation in Children Exposed to Continuous Traumatic Stress ». *Journal of Child & Adolescent Trauma* 13 (1): 93-102. <https://doi.org/10.1007/s40653-019-00254-4>.

- Yoshii, Takanobu. 2021. « The Role of the Thalamus in Post-Traumatic Stress Disorder ». *International Journal of Molecular Sciences* 22 (4): 1730. <https://doi.org/10.3390/ijms22041730>.
- Yoshizumi, Takahiro, Satomi Murase, Shuji Honjo, Hitoshi Kaneko, et Takashi Murakami. 2004. « Hallucinatory Experiences in a Community Sample of Japanese Children ». *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 43 (8): 1030-36. <https://doi.org/10.1097/01.chi.0000126937.44875.6b>.
- Zarachi, A, Ad Lianou, V Pezoulas, I Komnos, O Milionis, D Fotiadis, H Milionis, Ig Kastanioudakis, et A Liontos. 2023. « Visual Analogue Scale for the Evaluation of Olfactory and Gustatory Dysfunction of COVID-19 Patients in Northwestern Greece ». *Cureus* 15 (3). <https://doi.org/10.7759/cureus.36413>.
- Zhang, Wen, et Zhenhong Wang. 2024. « The longitudinal relationship between childhood trauma and adolescents' externalizing problems: A moderated mediation model ». *Child Abuse & Neglect* 149 (mars):106646. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2024.106646>.
- Zhao, Yuxuan, Enmeng Lu, et Yi Zeng. 2023. « Brain-inspired bodily self-perception model for robot rubber hand illusion ». *Patterns* 4 (12): 100888. <https://doi.org/10.1016/j.patter.2023.100888>.
- Zhutovsky, Paul, Jasper B. Zantvoord, Judith B. M. Ensink, Rosanne op den Kelder, Ramon J. L. Lindauer, et Guido A. van Wingen. 2021. « Individual prediction of trauma-focused psychotherapy response in youth with posttraumatic stress disorder using resting-state functional connectivity ». *NeuroImage: Clinical* 32 (janvier):102898. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102898>.
- Zuckerman, Amitai, Omri Ram, Gal Ifergane, Michael A. Matar, Zeev Kaplan, Jay R. Hoffman, Oren Sadot, et Hagit Cohen. 2019. « Role of Endogenous and Exogenous Corticosterone on Behavioral and Cognitive Responses to Low-Pressure Blast Wave Exposure ». *Journal of Neurotrauma* 36 (2): 380-94. <https://doi.org/10.1089/neu.2018.5672>.

ANNEXES

Annexe 1 :

« What about using sniffin' sticks 12 items test to screen post-COVID-19 olfactory disorders? »

Vandersteen, Clair, Magali Payne, Louise-Émilie Dumas, Alexandra Plonka, Grégoire D'Andréa, David Chirio, Élisabeth Demonchy, et al. 2021. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, octobre, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-07148-y>.

Annexe 2 :

« Psychiatric Outcomes in Outpatients Affected by Long COVID: A Link between Mental Health and Persistence of Olfactory Complaint ».

Metelkina-Fernandez, Victoria, Louise-Emilie Dumas, Clair Vandersteen, David Chirio, Auriane Gros, Arnaud Fernandez, Florence Askenazy, et Valeria Manera. 2024 World Journal of Psychiatry 14 (4): 507-12. <https://doi.org/10.5498/wjp.v14.i4.507>.

Annexe 3 :

« Persistent olfactory complaints after COVID-19: a new interpretation of the psychophysical olfactory scores ».

Vandersteen, Clair, Payne Magali, Louise-Emilie Dumas, Victoria Metelkina-Fernandez, Alexandra Plonka, David Chirio, Elisa Demonchy, et al. 2021. Rhinology Online 4 (avril):66-72. <https://doi.org/10.4193/RHINOL/21.010>.

Annexe 4 :

« Olfactory Training in Post-COVID-19 Persistent Olfactory Disorders: Value Normalization for Threshold but Not Identification ».

Vandersteen, Clair, Magali Payne, Louise-Émilie Dumas, Élisabeth Cancian, Alexandra Plonka, Grégoire D'Andréa, David Chirio, et al. 2022. Journal of Clinical Medicine 11 (12): 3275. <https://doi.org/10.3390/jcm11123275>.

Annexe 5 :

« Correlations between Persistent Olfactory and Semantic Memory Disorders after SARS-CoV-2 Infection ».

Fiorentino, Julie, Magali Payne, Elisa Cancian, Alexandra Plonka, Louise-Émilie Dumas, David Chirio, Élisabeth Demonchy, et al. 2022. Brain Sciences 12 (6): 714. <https://doi.org/10.3390/brainsci12060714>.



What about using sniffin' sticks 12 items test to screen post-COVID-19 olfactory disorders?

Clair Vandersteen^{1,2}  · Magali Payne^{2,3} · Louise-Émilie Dumas^{2,5} · Alexandra Plonka^{2,4} · Grégoire D'Andréa¹ · David Chirio⁶ · Élisabeth Demonchy⁶ · Karine Risso⁶ · Philippe Robert² · Xavier Fernandez⁷ · Florence Askenazy-Gittard² · Charles Savoldelli¹ · Nicolas Guevara¹ · Laurent Castillo¹ · Valeria Manera^{2,4} · Auriane Gros^{2,3}

Received: 4 October 2021 / Accepted: 18 October 2021 / Published online: 30 October 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2021

Abstract

Background Post-COVID-19 Olfactory impairment has a negative impact on quality of life. The Sniffin Sticks test 12 items (SST-12) can be used in quick olfactory disorders screening. Its evaluation in a post-covid-19 situation was the main objective of this work.

Methods All patient impaired with a post-COVID olfactory loss were included while consulting to the ENT department. The clinical examination included an olfaction recovery self-assessment (VAS), a nasofibroscope, a quality of life (QoL) assessment, the complete Sniffin' Sticks Test (SST), and the SST-12.

Results Among the 54 patients included, 92% ($n=50$) were correctly screened as olfactory impaired by SST-12. We report excellent correlations between SST-12 and SST ($\rho_{(52)}=0.98, p<0.001$), QoL ($\rho_{(52)}=0.33, p=0.016$), or VAS ($\rho_{(52)}=0.49, p<0.001$) assessments.

Conclusions SST-12 is a quick and reliable tool to screen large-scale population of post-COVID-19 olfactory impaired patients and could be used in a general daily clinical practice.

Keywords Olfactory dysfunction · Screening · Sniffin sticks test 12 items · Covid-19 · Olfaction

✉ Clair Vandersteen
vandersteen.c@chu-nice.fr

- ¹ Institut Universitaire de La Face Et du Cou, 31 Avenue de Valombrose, 06100, Centre Hospitalier Universitaire, Université Côte d'Azur, Nice, Alpes-Maritimes, France
- ² Université Côte d'Azur, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Laboratoire CoBTeK, Service Clinique Gériatrique du Cerveau Et du Mouvement, Nice, France
- ³ Université Côte d'Azur, Département d'Orthophonie de Nice, UFR Medecine, Nice, France
- ⁴ Institut NeuroMod, INRIA Centre de Recherche Sophia Antipolis, Université Côte d'Azur, 2004 Route des Lucioles, 06902 Sophia Antipolis, Alpes-Maritimes, France
- ⁵ Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-LENVAL, Centre Hospitalier Universitaire, Université Côte d'Azur, 57 Avenue de la Californie, 06200 Nice, Alpes-Maritimes, France
- ⁶ Département de Médecine Infectiologique, Hôpital de L'archet, Centre Hospitalier Universitaire, Université Côte d'Azur, 151 route de Saint-Antoine, 06200 Nice, Alpes-Maritimes, France
- ⁷ Institut de Chimie de Nice, Université Côte d'Azur, Nice, Alpes-Maritimes, France

Introduction

The onset of a sudden partial (hyposmia) or total (anosmia) loss of smell is now recognized as highly predictive of SARS-COV-2 infection [1]. A long-lasting anosmia can lead to a quality of life [2] impairment, bad diet habits [3], changes in social relations [4, 5] psychiatric disorders, such as depression [6], anxiety, or anorexia [7] and its nutritional consequences [8], and finally cognitive impairment [4]. Thus, olfactory disorders have to be diagnosed and managed especially as 12 [9] months after the COVID-19 infection, 30% of patients retain an olfactory complaint and require attention.

Although there are different ways to assess a patient's ortho and retro-olfaction [10, 11], only 50% of ENTs assess the olfactory disorders on an anamnesis, and 10% assess through psychophysical tests [12]. Olfaction is most often evaluated by subjective self/hetero questionnaires with a significant variability of the results and a probable underestimation [12], given the poorer olfactory perception before 20 years and after 50 [13, 14]. Complete psychophysical

olfactory tests, with assessment of odor threshold, odor discrimination, and odor identification, are the gold standard [12] and allow to specify the olfactory disorder [15]. The most used in Europe is the Sniffin' sticks test® (SST) [12, 16] that includes an odor Threshold detection (T), an odor Discrimination (D), and an odor Identification (I) tests. However, these psychophysical tests are expensive and take a long time (between 30 and 60 min) [10, 11], thus making their daily clinical use difficult. It therefore seems important to look for other olfactory tests that are faster (≤ 5 min) and accessible to specialists, but also to general practitioners.

The Sniffin' Sticks Test 12 items (SST-12) is an olfactory screening test in the form of a 4-min identification test allowing, according to its authors, to detect anosmia and hyposmia with comparable measurement reliability other similar scent screening tests [17–19]. It can also be used laterally (one nostril tested independently of the other).

Seeing that it has been demonstrated that identification impairment is predominant in post-COVIDs [2, 20], the objective of this study was to assess the potential value of SST-12 in screening and characterizing a persistent post-COVID-19 olfactory disorder in a daily practice.

Material and methods

Population

This study was approved by the institutional review board of the Nice University Hospital (CNIL number: 412) and registered with a ClinicalTrials.gov number (ID: NCT04799977). Since March 2020, we prospectively enrolled patients at ENT division of Nice University Hospital from March 2020 to May 2021. All were contaminated by COVID-19 with persistent olfactory disorders more than 6 weeks (2 to 14 months). Patients were mainly self-referred or referred by general practitioners or colleagues. Patients had either a RT-PCR-proven SARS-CoV-2 diagnosis or a CT-proven SARS-CoV-2 diagnosis secondarily confirmed by serology. We retrospectively extracted patients' demographic data and clinical features, including nasofibroscope, subjective taste impairment, visual analog scale (VAS) for the subjective assessment of olfactory recovery (ranging from 0 to 100%), diet habits modifications (over consumption of salt and sugar), and olfactory quality of life. Total and subdomains SST [21–23] score results were systematically assessed.

Sniffin' sticks test 12 items

Olfaction diseases SST-12 test has been validated in 2001 by Hummel et al. [19]. This 4-min screening psychophysical test is an odor identification test based on 12 from the

16 odors being sniffed during the identification subdomain part of the original SST.

The original SST identification odors set include peppermint, orange, fish, leather, rose, cloves, coffee, pineapple, licorice, anise, lemon, banana, cinnamon, apple, turpentine, and garlic. During the identification SST test, subjects were blindfolded. Sixteen odorant sticks were presented once, separated by an interval of at least 20 s to prevent olfactory desensitization. Each stick presentation was accompanied by a written list containing the correct odorant and 3 semantic distractors. Retrospectively, results from all odors set but apple, turpentine, garlic and anise were summed up to the SST-12 global score, as previously described [19]. We defined a normosmia ($SST-12 \geq 11$), an hyposmia ($10 > SST-12 > 6$), or an anosmia ($SST-12 \leq 6$) based on normative values assessed from more than 1200 patients assessed with SST and olfactory evoked potential for anosmic and hyposmic ones [19]. Apple, turpentine, and garlic have been removed from the SST-12 because identified by less than 55% of its normosmic validation cohort [19]. Anise was removed too because of being too similar to liquorice. With a reproducibility kappa coefficient of 0.77, the diagnosis agreement can be considered as "good" (Altman, 1991). Although olfactory abilities decreased at extreme ages, SST-12 can be used before the age of 10 and after the age of 80.

Olfactory quality of life

The Questionnaire of Olfactory Disorders (QOD) is a widely validated tool related to olfaction quality of life evaluation [24]. Fifty-two items are reported in the original version regarding negative and positive social impacts of olfactory loss [25], but only negative statements subdomain of QOD(QOD-NS) [26] has been shown to be more consistent with SST results [27]. Moreover, being shorter than the original QOD, QOD-NS is more suitable for daily clinical practice [28, 29], increasing the response rate and reducing patient's mental burden while using it [28]. In order to improve QOD-NS, Mattos et al. [28] developed an even shorter version (Short-QOD-NS) with 7 most consistent questions related to social aspect ($n = 3$), eating ($n = 2$), anxiety ($n = 1$), and annoyance ($n = 1$) following an olfactory loss. Being now validated [30] in French [31], Short-QOD-NS was used this study allowing to evaluate olfactory quality of life with a score ranging from 0 to 21 (21 means there is no disorder).

Statistical analysis

Quantitative variables are presented as mean (SD) and qualitative variables as frequency and percentage. The degree of accordance between the SST and the SST-12 in patients' categorization was calculated using Cohen's Kappa coefficient.

Sensitivity and specificity of the SST-12 compared to the SST in classifying patients as anosmic were also reported. To verify whether patients who increased their consumption of salt and sugar had lower SST, SST-12, and Short-QOD-NS scores compared to those who did not, we employed Mann–Whitney *U* tests. Chi2 tests were employed to explore links between self-reported taste disorders and the presence of an increased salt and sugar consumption. To investigate correlations between subjective reports (VAS), odor identification disorders (based on the SST and SST-12), and QOD, we performed bivariate correlation analyses. As data were not normally distributed (as suggested by Kolmogorov–Smirnov test), non-parametric Spearman’s correlations were employed. All tests were considered significant for $\alpha < 0.05$.

Results

Demographic and clinical features

We included fifty-four patients from the ENT department of Nice University Hospitals (CHU) complaining about olfactory loss, 5.4 ± 3.1 months after a COVID-19 infection. Clinical features and demographic data are reported in Table 1. Forty-three of patients were male ($n = 23$), with a mean age of 39.9 ± 13.9 years. 17 patients (31.5%) received a COVID-19 dedicated treatment, but no one did olfactory training before. All patients had a mild illness form.

Retrospective olfactory and taste complains screening results

Subjective, psychophysical, and quality of life tests results relatives to the loss of smell are reported in Table 2. On the day of consultation, patients reported to have recovered only $33.9 \pm 25.6\%$ of their olfaction (ranging from 0 to 90%). 90.7% of the patients ($n = 49$) reported taste disorders divided among retro-olfaction (food flavors) alone (64.8%, $n = 35$), retro-olfaction associated to taste (22.2%, $n = 12$; 16.7% concerning sweet and salty, 11.1% concerning sour and bitter), or taste alone (1.8%, $n = 1$ concerning sweet and salty). 45.5% of patients (20 out of the 44 who responded to the question) reported that they increased their consumption of salt, and 20.5% (9 out of 44) that they increased their consumption of sugar. In terms of self-reported symptoms, 90.7% of the patients ($n = 49$) reported to suffer from anosmia, 7.4% ($n = 4$) from hyposmia, 20.4% ($n = 11$) from parosmia, and 24.1% ($n = 13$) from phantosmia.

Categorization of patients based on the results of the olfactory tests is presented in Table 3. The global results (TDI) of the Sniffin’ Sticks Test (SST) suggested that 24.1% ($n = 13$) of the patients could be classified as

Table 1 Demographic and clinical characteristics

	<i>n</i>	%
Total	54	100
COVID-19 testing		
Molecular PCR test	46	85.2
Chest CT	11	20.4
Serology (antibody test)	16	29.6
COVID-19 dedicated treatment		
Oral corticosteroids	6	11.1
Nasal corticosteroids	4	7.4
Inhaled corticosteroids	2	3.7
Azithromycin alone	7	13.0
Hydroxychloroquine alone	1	1.9
Azithromycin + Hydroxychloroquine	3	5.5
Amoxicillin alone	1	1.9
Amoxicillin + Azithromycin	2	3.7
Others (vitamins, zinc)	5	9.3
Self-reported olfactory disorders		
Hyposmia	4	7.4
Anosmia	49	90.7
Parosmia	11	20.4
Phantosmia	13	24.1
Taste disorders	49	90.7
Retro-olfaction alone	35	64.8
Retro-olfaction + taste	12	22.2
Taste alone	1	1.8

CT computerized tomography, PCR polymerase chain reaction

Table 2 Visual analog scale (VAS), Sniffin’ sticks tests, and short version of questionnaire of olfactory disorders (Short-QOD-NS) results

	Mean	SD
VAS (subjective % of olfactory recovery)	33.9	25.6
Sniffin’ Sticks test—scores		
Threshold detection	4.7	4.0
Discrimination	10.3	3.1
Identification	9.4	3.9
Short-QOD-NS—total	11.1	5.0
Short-QOD-NS—Eating	3.1	2.2
Short-QOD-NS—Anxiety	2.1	1.0
Short-QOD-NS—Annoyance	1.0	1.1
Short-QOD-NS—Social	4.7	2.5

SD standard deviation

normosmic ($\text{TDI} \geq 30.75$), 53.7% ($n = 29$) as hyposmic ($16.25 \leq \text{TDI} \leq 30.5$), and 22.2% ($n = 12$) as functional anosmic ($\text{TDI} \leq 16$). Based on the SST-12, 14.8% ($n = 8$) of the patients could be classified as normosmic ($\text{SST-12} \geq 11$), 48.1% ($n = 26$) as hyposmic ($6 < \text{SST-12} < 10$), and 37%

Table 3 Categorization of subjects based on the Sniffin' Sticks Test scores (SST), Sniffin' Sticks Test 12 items scores (SST-12), and inter-test reliability (Kappa)

<i>N</i> = 54	Normosmic <i>N</i> (%)	Hyposmic <i>N</i> (%)	Anosmic <i>N</i> (%)
SST	13(24.1)	29(53.7)	12(22.2)
SST-12	8(14.8)	26(48.1)	20(37.0)
<i>Correct categorization</i>	4(7.4)	17(31.5)	12(22.2)
<i>False positive</i>	0(0)	9(16.7)	8(14.8)
<i>False negative</i>	4(7.4)	0(0)	0(0)
Cohen's Kappa	0.242	0.224	0.654

SD standard deviation

($n = 20$) as functional anosmic ($SST-12 \leq 6$). Interestingly, patients who increased their consumption of salt showed lower SST ($U = 112.5$, $p = 0.003$) and SST-12 ($U = 121$, $p = 0.005$) scores compared to the patients who did not increase salt usage (20.0 ± 8.8 vs. 27.9 ± 7.7 , and 5.7 ± 3.5 vs. 8.5 ± 2.2 , respectively). The same result was found for patients who increased their consumption of sugar, that showed lower SST ($U = 73.5$, $p = 0.014$) and SST-12 ($U = 62$, $p = 0.005$) scores compared to the other patients (26.2 ± 8.0 vs. 17.1 ± 8.4 , and 4.6 ± 2.9 vs. 6.9 ± 2.9 , respectively). Interestingly, patients who increased their consumption of sugar had a lower Short-QOD-NS alimentary subscale 1.4 ± 1.8 vs. 3.5 ± 2.0 ; $U = 66.5$, $p = 0.006$). The self-reported presence of taste disorders did not show any significant link with the presence of an increased consumption of salt ($\chi^2 = 0.74$, $p = 389$) or sugar ($\chi^2 = 1.13$, $p = 287$).

Taking SST as the *gold standard*, on 54 patients, 61% ($n = 33$) were classified in the same category by the SST-12 patients. SST-12 misdiagnosed 4 patients as normosmic (7.4%), 8 as anosmic (14.8%), and 9 as hyposmic (16.7%). Importantly, all the patients who were diagnosed as anosmic by the SST were also detected by the SST-12. Accordingly, Cohen's Kappa coefficient revealed a weak agreement between the two tests in classifying patients as normosmic (Kappa = 0.24) and hyposmic (Kappa = 0.22), but a strong agreement in classifying patients as anosmic (Kappa = 0.65). The sensitivity and specificity of the SST-12, compared to the SST score, are reported in Table 4 and suggest that a score of 6 is the cut-off that maximizes the combination between specificity (100%) and sensitivity (81%) in detecting anosmic patients. The presence of taste disorders did not affect the type of errors of the SST-12 compared to the SST.

Correlations between self-reported olfactory recovery, SST, SST-12 score, and Short-QOD-NS

VAS scores were $45 \pm 24\%$ (range 5–70%), $38 \pm 25\%$ (range 1–90%), and $13 \pm 16\%$ (range 0–50%) for, respectively, normosmic, hyposmic, and anosmic patients, based on the SST. Based on the SST-12, VAS scores were $52 \pm 26\%$, $42 \pm 22\%$, and $16 \pm 19\%$ for, respectively, normosmic, hyposmic, and anosmic patients. An almost perfect correlation between

Table 4 Sensitivity and specificity of the different cut-off scores of the SST-12 compared to the SST in classifying patients as anosmic

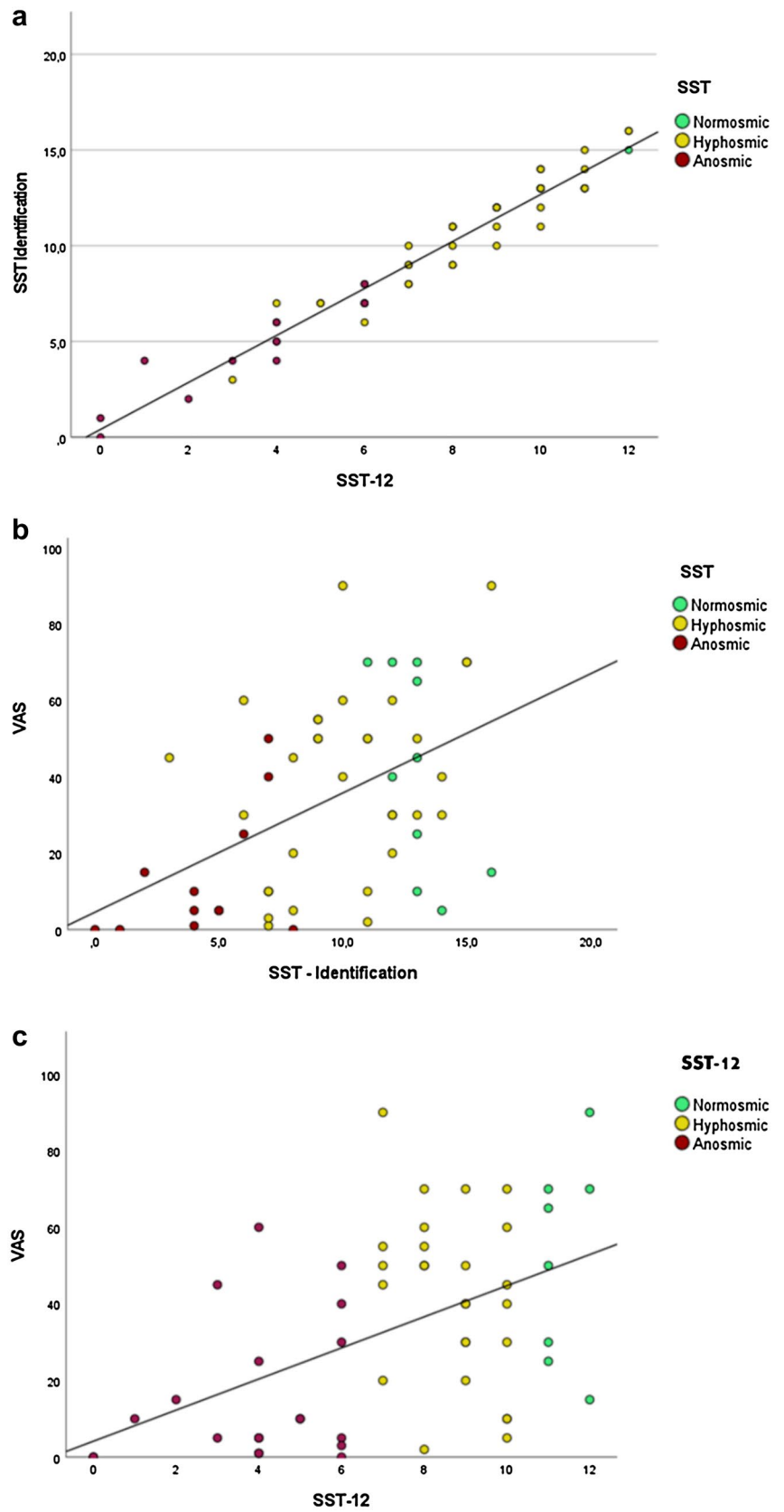
SST-12 score	Sensitivity	Specificity
0	1.000	0.00
1	1.000	0.17
2	1.000	0.25
3	0.98	0.33
4	0.93	0.42
5	0.88	0.75
6	0.81	1.00
7	0.69	1.00
8	0.55	1.00
9	0.38	1.00
10	0.19	1.00
11	0.07	1.00
12	0.00	1.00

The cut-off of 6, which maximizes the sensitivity/specificity ratio, is reported in bold

scores at the SST identification score and SST-12 was found ($\rho_{(52)} = 0.98$, $p < 0.001$), confirming that the SST-12 can assess odor identification as well as the SST. We observed positive correlation between VAS recovery (%) and the identification scores for both the SST ($\rho_{(52)} = 0.47$, $p < 0.001$) and the SST-12 scores ($\rho_{(52)} = 0.49$, $p < 0.001$), testifying that the two scales were equally correlated to self-reported disorders. These results are reported in Fig. 1.

Olfactory quality of life—We found a significant positive correlation between the SST global score and the global ($\rho_{(52)} = 0.30$, $p = 0.027$) and social Short-QOD-NS subscales ($\rho_{(52)} = 0.38$, $p = 0.041$). Concerning identification scores, a significant correlation was found between SST-I and the global Short-QOD-NS ($\rho_{(52)} = 0.29$, $p = 0.036$), between SST-I and the Short-QOD-NS eating subscale ($\rho_{(52)} = 0.29$, $p = 0.036$), between SST-12 and the global Short-QOD-NS ($\rho_{(52)} = 0.33$, $p = 0.016$), its eating ($\rho_{(52)} = 0.32$, $p = 0.017$), and anxiety ($\rho_{(52)} = 0.29$, $p = 0.032$) subscales. The only significant correlation with the SST discrimination score was with the anxiety subscale ($\rho_{(52)} = 0.27$, $p = 0.048$). No significant correlation

Fig. 1 Correlations between **a** SST-12 and SST identification score, **b** percentage of subjective olfactory recovery (VAS) and SST, and **c** percentage of subjective olfactory recovery (VAS) and SST-12



between SST threshold scale and Short-QOD-NS was found. The VAS score showed positive correlations with the global Short-QOD-NS ($\rho_{(52)} = 0.39, p = 0.003$) and with the Short-QOD-NS social ($\rho_{(52)} = 0.31, p = 0.022$) and eating ($\rho_{(52)} = 0.40, p = 0.003$) subscales.

Discussion

This is the first study that evaluates quantitatively the efficiency of the SST-12 to screen for post-COVID-19 olfactory disorders, and specially to identify post-COVID-19 anosmic patients.

Screening for olfactory disorders is important because, in addition to allowing to set up appropriate care for patients, it helps prevent the occurrence of consequences of long-term anosmia, like an alteration in the quality of life [2], bad diet habits [3], changes in social relations [4], psychiatric disorders, such as depression [6], anxiety, or anorexia [7], its nutritional consequences [8], and finally cognitive impairment [4]. Although a subjective olfactory complaint (80% anosmia, 20% hyposmia) is now a very frequent symptom of a COVID-19 infection [32] affecting 70 to 85% of patients [33, 34], only 21% of clinicians use psychophysical olfactory tests to characterize this olfactory complaint [35].

The present study shows the reliability of SST-12 in screening for post-COVID-19 olfactory disorders, and in particular anosmia. Among diagnostic errors, only 7% ($n = 4$) of hyposmic patients would have been considered normosmic by SST-12. The other differences in scores between the SST-12 and the SST do not modify the purpose of the screening, which is to perform or have performed complete olfactory tests in the event of an abnormality detected. In this way, all but 4 patients (92%) would have been correctly screened using the SST-12. All the post-COVID-19 anosmic patients at the SST were correctly screened by the SST-12 as evidenced by the "good" correlation coefficient ($0.61 \leq \text{Kappa} \leq 0.80$ —Altman 1991). Full identification subdomain test of SST, with 16 items, is often used in COVID-19 olfactory complain assessment [34, 36, 37] but, although already validated [38], remains longer, and uses garlic, turpentine, apple, and anis which are poorly identified by normosmic patients and raising the risk of overestimating the olfactory impairment [19]. SST-12 thus seems to be perfectly suited to face the challenge of large cohort quick (four minutes [19]) screening potentially impaired with olfactory disorder, especially concerning general practitioners.

The total SST-12, as SST, was significantly correlated ($p < 0.001$) with odor complaint (VAS—Fig. 1) which reflects persistent post-COVID-19 olfactory impairment, i.e., mainly identification disorders rather than threshold or discrimination [2] as we published previously. Post-COVID-19

olfactory disorders show unique psychophysical characteristics consistent with a central olfactory impairment [2, 15]. In a population of 34 patients deprived of their olfaction for about 6 months after COVID-19 and presenting a persistent odor complaint (VAS), we previously highlighted a significantly predominant, and gradually worsening, odor identification impairment [2], as Ianuzzi et al. [20] underlined a lack of identification recovery in their 30 patients study. Unlike the SST, the SST-12 only assesses the identification of odors and thus seems more suited to detect an identification disorder than the SST, which adds to the identification score, a score for discrimination, and perception of the odor threshold. As shown in previous post-COVID-19 olfactory impairment studies [2, 36], the SST interpretation can conclude to a global normosmia even if patients actively complain about their olfaction. The full SST (i.e., threshold, discrimination, and identification global score) might therefore not be used as a gold standard in the post-COVID-19 odor evaluation given that some patients, early [37] and at a distance [2] from SARS-COV-2 infection, may be incorrectly classified as normosmic on SST despite olfactory complain [2].

In this study we found that olfactory complain (VAS) was significantly linked to an SST or SST12 impairment, justifying the no need to a psychophysical screening test to take social distancing and barrier measures in case of acute olfactory disorders in COVID-19 pandemic times. Moreover, 7% of hyposmic patients could be missed with such a test. This is especially true since such a screening test poses a contamination risk to the examiner. However, at a distance from acute infection, SST-12 could be helpful to screen post-COVID-19 olfactory disorders. In case of a complaining person, as our results suggest, a complete psychophysical olfactory test might be directly performed as an olfactory complain is highly correlated with an impaired SST and SST-12. But in case of a non-complaining, or olfactory impairment unaware, post-COVID-19 patient, SST-12 could prevent negative consequences of unknown olfactory disorders, especially quality of life [39] and metabolic impairments.

Indeed, smell loss causes a significant deterioration in the quality of life [39]. QOD and specifically QOD-NS [26, 39] are often used for ENT olfaction assessment but could be a problem in clinical research as patients' mental burden could be important. The Mattos et al. [28] short version has been chosen in this work as it shows a strong correlation with QOD-NS total and subdomain-specific scores. Less time consuming, it better fits with the constraints of the routine clinical assessment. In our study, Short-QOD-NS results underlined the quality of life impairment of an olfactory loss and show a significant correlation with SST, SST-12, and VAS results, specifically when identification is impaired, as we published in a previous work [2]. Short-QOD-NS subscales analysis

showed mainly that eating subscale is always significantly impaired. This could explain that 45.5 and 20.5% ($n = 44$) of post-COVID-19 patients increased, respectively, their daily diet salt and sugar intake. As previously published, salt and sugar intake increased concerned near 30% of COVID-19 patients [40], especially young women. Our results suggest that these bad diet habits could concern in fact olfactory impaired post-COVID-19 patients, especially anosmic ones ($SST-12 \leq 6$) being deprived of their original food tastes and trying to enhance it whatever the way. Interestingly, there is no significant relation, otherwise only with the SST-12 score, between the risk of bad diet habits and subjective olfactory complain, underlining the benefits of using SST-12. The sugar intake is also concerned as COVID-19 could basically raise blood glucose and HbA1c levels [41], which has to be monitored after hospital discharge. It is a major public health concern as post-COVID-19 olfaction disorders recovery time is still uncertain and long-term salt and sugar intake could increase, respectively, blood pressure [42] and type 2 diabetes [43] onset and so cardiovascular risk. In case of SST-12 screened anosmia, a not to change daily use of salt and sugar advice must be added to the patient consultation.

Despite these interesting results, this study suffers from some limitations. The main limitation is our cohort size (54 patients), with no follow-up reported, who spontaneously consulted our university hospital, which represents the risk of a recruitment bias. The small sample size and the high number of subjective variables in this study (VAS, SST, SST-12, sugar and salt consumption) may have contributed to a limited strength of correlations ($\rho(32) \text{ MAX} = 0.49$), and therefore, our results cannot be directly generalized to all patients with a post-COVID olfactory disorder and should be verified in a larger prospective cohort study. Patients recruitment at different times from their post-COVID-19 olfactory loss introduces heterogeneity in the analysis, as many cases recover over time [44], but allowed us to evaluate SST-12 to many different impaired patients. Even if it could be a bias, we have chosen not to exclude patients who took corticosteroids because of weak evidences of its usefulness on olfactory recovery after a post-viral olfactory loss, especially in COVID-19 [45].

Conclusion

The SST-12 is an olfactory psychophysical test suitable for quick screening an olfactory sequelae post-COVID-19. Its use in the context of screening for a long olfactory COVID could be used for the implementation of personalized general

practice management of olfactory disorders and the prevention of psychological and metabolic consequences.

Declarations

Competing interests The authors declare no competing interests.

References

- Gerkin RC, Ohla K, Veldhuizen MG et al (2020) Recent smell loss is the best predictor of COVID-19 among individuals with recent respiratory symptoms. *Chem Senses* 2021(46):1–12
- Vandersteen C, Payne M, Dumas L-E et al (2021) Persistent olfactory complaints after COVID-19: a new interpretation of the psychophysical olfactory scores. *Rhinol Online* 4(14):66–72
- Aschenbrenner K, Hummel C, Teszmer K et al (2008) The influence of olfactory loss on dietary behaviors. *Laryngoscope* 118(1):135–144
- Valsamidis K, Printza A, Constantinidis J, Triaridis S (2020) The impact of olfactory dysfunction on the psychological status and quality of life of patients with nasal obstruction and septal deviation. *Int Arch Otorhinolaryngol* 24(02):e237–e246
- Schablitzky S, Pause BM (2014) Sadness might isolate you in a non-smelling world: olfactory perception and depression. *Front Psychol* 5:2
- Hur K, Choi JS, Zheng M, Shen J, Wrobel B (2018) Association of alterations in smell and taste with depression in older adults. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 3(2):94–99
- Croy I, Nordin S, Hummel T (2014) Olfactory disorders and quality of life—an updated review. *Chem Senses* 39(3):185–194
- Nordin S (2009) Sensory perception of food and ageing. *Food for the ageing population*. Elsevier, pp 73–94
- Boscolo-Rizzo P, Guida F, Polesel J et al (2021) Self-reported smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: a one-year prospective study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* 2:0123456789
- Doty RL (2007) Office procedures for quantitative assessment of olfactory function. *Am J Rhinol* 21(4):460–473
- Su B, Bleier B, Wei Y, Wu D (2021) Clinical implications of psychophysical olfactory testing: assessment, diagnosis, and treatment outcome. *Front Neurosci* 15:1–12
- Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P et al (2017) Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol J* 54(26):1–30
- Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hähner A, Hummel T (2019) Updated Sniffin' Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 276(3):719–728
- Sorokowska A, Schriever VA, Gudziol V et al (2015) Changes of olfactory abilities in relation to age: odor identification in more than 1400 people aged 4 to 80 years. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 272(8):1937–1944
- Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A, Hummel T (2017) Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. *Laryngoscope* 127(2):291–295
- Sorokowska A, Oleszkiewicz A, Minovi A, Konnerth CG, Hummel T (2019) Fast screening of olfactory function using the Q-sticks test. *ORL* 81(5–6):245–251
- Doty RL, Marcus A, William LW (1996) Development of the 12-item cross-cultural smell identification test(CC-SIT). *Laryngoscope* 106(3):353–356

18. Jackman AH, Doty RL (2005) Utility of a three-item smell identification test in detecting olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 115(12):2209–2212
19. Hummel T, Rosenheim K, Konnerth C-G, Kobal G (2001) Screening of olfactory function with a four-minute odor identification test: reliability, normative data, and investigations in patients with olfactory loss. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 110(10):976–981
20. Iannuzzi L, Salzo AE, Angarano G et al (2020) Gaining back what is lost: recovering the sense of smell in mild to moderate patients after COVID-19. *Chem Senses* 45(9):875–881
21. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G (1997) ‘Sniffin’ sticks’: olfactory performance assessed by the combined testing of odour identification, odor discrimination and olfactory threshold. *Chem Senses* 22(1):39–52
22. Allis TJ, Leopold DA (2012) Smell and taste disorders. *Facial Plast Surg Clin North Am* 20(1):93–111
23. Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R (2016) Comment tester l’olfaction avec le Sniffin’ Sticks test®. *Ann françaises d’Oto-rhino-laryngologie Pathol Cervico-faciale* 133(3):183–186
24. Brämerson A, Nordin S, Bende M (2007) Clinical experience with patients with olfactory complaints, and their quality of life. *Acta Otolaryngol* 127(2):167–174
25. Frasnelli J, Hummel T (2005) Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 262(3):231–235
26. Mattos JL, Schlosser RJ, DeConde AS et al (2018) Factor analysis of the questionnaire of olfactory disorders in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 8(7):777–782
27. Simopoulos E, Katotomichelakis M, Gouveris H, Tripsianis G, Livaditis M, Danielides V (2012) Olfaction-associated quality of life in chronic rhinosinusitis: adaptation and validation of an olfaction-specific questionnaire. *Laryngoscope* 122(7):1450–1454
28. Mattos JL, Edwards C, Schlosser RJ et al (2019) A brief version of the questionnaire of olfactory disorders in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 9(10):1144–1150
29. Smeets MAM, Veldhuizen MG, Galle S et al (2009) Sense of smell disorder and health-related quality of life. *Rehabil Psychol* 54(4):404–412
30. Han P, Su T, Qin M, Chen H, Hummel T (2020) A systematic review of olfactory related questionnaires and scales. *Rhinol J*. 59(2):2
31. Leclercq C, Chiesa-Estomba CM, Horoi M et al (2021) Validity and reliability of the french short version of the questionnaire of olfactory disorders-negative statements (sQOD-NS). *Ear, Nose Throat J* 2:2
32. Gane SB, Kelly C, Hopkins C (2020) Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinol J*. 58(3):299–301
33. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S et al (2020) Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med* 288(3):335–344
34. Lechien JR, Cabaraux P, Chiesa-Estomba CM et al (2020) Objective evaluation of self-reported loss of smell in a case series of 86 COVID-19 patients. *Head Neck* 42(7):1583–1590
35. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R (2020) Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 95(8):1621–1631
36. Le Bon SD, Pisarski N, Verbeke J et al (2021) Psychophysical evaluation of chemosensory functions 5 weeks after olfactory loss due to COVID-19: a prospective cohort study on 72 patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* 278(1):101–108
37. Lechien JR, Cabaraux P, Chiesa-Estomba CM et al (2020) Psychophysical olfactory tests and detection of COVID-19 in patients with sudden onset olfactory dysfunction: a prospective study. *Ear, Nose Throat J* 99(9):579–583
38. Mueller CA, Grassinger E, Naka A, Temmel AFP, Hummel T, Kobal G (2006) A self-administered odor identification test procedure using the ‘Sniffin’ Sticks™’. *Chem Senses* 31(6):595–598
39. Shu CH, Lee PO, Lan MY, Lee YL (2011) Factors affecting the impact of olfactory loss on the quality of life and emotional coping ability. *Rhinol J* 49(3):337–341
40. Rolland B, Haesebaert F, Zante E, Benyamina A, Haesebaert J, Franck N (2020) Global changes and factors of increase in caloric/salty food intake, screen use, and substance use during the early COVID-19 containment phase in the general population in France: survey study. *JMIR Public Heal Surveill*. 6(3):e19630
41. Chen J, Wu C, Wang X, Yu J, Sun Z (2020) The impact of COVID-19 on blood glucose: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11(October):1–8
42. Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G (2017) Effects of low sodium diet versus high sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride. *Cochrane Database Syst Rev* 2017:4
43. Lean MEJ, Te Morenga L (2016) Sugar and type 2 diabetes. *Br Med Bull* 120(1):43–53
44. Hopkins C, Surda P, Vaira LA et al (2020) Six month follow-up of self-reported loss of smell during the COVID-19 pandemic. *Rhinol J*. 11:2
45. Huart C, Philpott CM, Altundag A et al (2021) Systemic corticosteroids in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related smell dysfunction: an international view. *Int Forum Allergy Rhinol* 11(7):1041–1046

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Case Control Study

Psychiatric outcomes in outpatients affected by long COVID: A link between mental health and persistence of olfactory complaint

Victoria Metelkina-Fernandez, Louise-Emilie Dumas, Clair Vandersteen, David Chirio, Auriane Gros, Arnaud Fernandez, Florence Askenazy, Valeria Manera

Specialty type: Psychiatry

Provenance and peer review:

Invited article; Externally peer reviewed.

Peer-review model: Single blind

Peer-review report's scientific quality classification

Grade A (Excellent): 0

Grade B (Very good): 0

Grade C (Good): C

Grade D (Fair): 0

Grade E (Poor): 0

P-Reviewer: Tao Y, China

Received: December 3, 2023

Peer-review started: December 3, 2023

First decision: January 15, 2024

Revised: January 28, 2024

Accepted: March 21, 2024

Article in press: March 21, 2024

Published online: April 19, 2024



Victoria Metelkina-Fernandez, Department of Psychiatry, Nice University Hospital, Nice 06000, France

Louise-Emilie Dumas, Arnaud Fernandez, Florence Askenazy, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Université Côte d'Azur, Nice 06200, France

Clair Vandersteen, ENT, Head and Neck Institute, Nice 06100, France

David Chirio, Department of Infectiology, Nice University Hospital, Nice 06200, France

Auriane Gros, Department of Orthophony, Université Côte d'Azur, Nice 06100, France

Arnaud Fernandez, Valeria Manera, Cobtek, Université Côte d'Azur, Nice 06100, France

Corresponding author: Arnaud Fernandez, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Université Côte d'Azur, 57 avenue de la Californie, Nice 06200, France. arnaud.fernandez@hpu.lenval.com

Abstract

BACKGROUND

Anosmia was one of the main symptoms of coronavirus disease 2019 (COVID-19). A psychiatric history (*i.e.*, depression) may be an independent contributor to the risk of COVID-19 diagnosis, and COVID-19 survivors appear to have an increased risk of neuropsychiatric sequelae (bidirectional association).

AIM

To compare the rate of psychiatric disorder among post-COVID patients without anosmia *vs* patients with persistent olfactory complaints.

METHODS

We conducted a prospective case control study from March 2020 to May 2021. Patients recruited at the ENT department of Nice University Hospital had a subjective olfactory complaint (visual analogue scale) for over 6 wk and a molecular or CT-proven severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 diagnosis confirmed by serology. Post-COVID patients without persistent olfactory disorders were recruited at the university hospital infectiology department. Psychiatric medical histories were collected by a psychiatrist during the

assessments.

RESULTS

Thirty-four patients with post-COVID-19 olfactory complaints were included in the first group of the study. Fifty percent of the patients were female ($n = 17$). The group's mean age was 40.5 ± 12.9 years. The control group included 32 participants, of which 34.4% were female ($n = 11$), and had a mean age of 61.2 ± 12.2 years. The rate of psychiatric disorder among post-COVID patients with olfactory complaints was significantly higher (41.7%) than among patients without (18.8%) ($\chi^2 = 5.9$, $P = 0.015$).

CONCLUSION

The presence of a psychiatric history may constitute a potential risk factor for the development of long COVID due to persistent anosmia. It therefore seems important to establish reinforced health monitoring after a COVID 19 infection in at-risk patients. Further prospective, translational, and collaborative studies are needed to extrapolate these results to the general population.

Key Words: COVID-19; Anosmia; Psychiatry; Stress; Neuroplasticity; Psychiatric history

©The Author(s) 2024. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Core Tip: Our study reveals a significant association between a psychiatric history and persistent anosmia in post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients. With a higher rate of psychiatric disorder observed in individuals experiencing long-COVID symptoms, our findings underscore the need for reinforced health monitoring of at-risk patients. This emphasizes the importance of considering psychiatric factors in the assessment and management of post-COVID-19 sequelae. This study will thus contribute to a broader understanding of the multifaceted impact of the virus on mental health.

Citation: Metelkina-Fernandez V, Dumas LE, Vandersteen C, Chirio D, Gros A, Fernandez A, Askenazy F, Manera V. Psychiatric outcomes in outpatients affected by long COVID: A link between mental health and persistence of olfactory complaint. *World J Psychiatry* 2024; 14(4): 507-512

URL: <https://www.wjgnet.com/2220-3206/full/v14/i4/507.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.5498/wjpv14.i4.507>

INTRODUCTION

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic originated in China. It was first identified in Wuhan (Hubei province) in December 2019 before spreading to other continents[1]. It resulted in a still active global pandemic.

Olfactory loss was one of the main symptoms among European patients with mild-to-moderate COVID-19 (70.2%)[2]. Even if several pathogenic mechanisms of olfactory dysfunction in patients with COVID-19 were postulated, the precise mechanisms remain unclear. Neuroplasticity is known to play a major role in recovery after loss of smell[3]. However, it has been observed that the plasticity of the human brain can be affected by (certain) stressful events, by a psychiatric history (*e.g.*, depression) and by lifetime sensory experiences[4]. Thus, Taquet *et al*[5] (2021) have suggested bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorders.

Interestingly, in their study, a psychiatric diagnosis in the previous year was shown to be an independent risk factor of COVID-19 diagnosis[5]. In a further study, Taquet *et al*[6] (2021) suggested that a COVID-19 diagnosis was associated with psychiatric and neurological outcomes at 6 months in one third of patients.

Based on these results, we can hypothesize that the persistence of an olfactory complaint could also be affected by the patient's psychiatric history.

The main objective of our study was to compare the psychiatric history within the previous year of post-COVID patients without olfactory complaints (with a total recovery < 1 month) *vs* patients with persistent post-viral olfactory complaints.

The secondary objectives were: (1) To assess the rate of post-traumatic stress disorder (PTSD) among patients with post-viral olfactory complaints (COVID-19) and to compare it with the rate of PTSD among patients without olfactory complaints (with a total recovery < 1 month); and (2) for patients with persistent olfactory complaints, to correlate the intensity of post-traumatic symptoms with self-reported olfactory recovery.

MATERIALS AND METHODS

Study registration

The study was approved by the institutional review board of Nice University Hospital (CNIL number: 412). This study is

part of a large prospective work registered under a ClinicalTrials.gov number (ID: NCT04799977). For this large trial, we prospectively recruited patients of the ENT department of Nice University Hospital, starting in March 2020. All had been contaminated by COVID-19 and had persistent olfactory disorders lasting more than 6 wk (3 to 15 months).

We retrospectively extracted the patients' demographic data and clinical features, including subjective taste impairment, subjective olfactory impairment (qualitative and quantitative dysosmia), weight (measured at home in the previous week on a personal scale), nasofibroscope (assessing nasal cavity patency and differential diagnosis), and olfactory loss using Sniffin' Sticks Test® (SST; Medisense, Groningen, The Netherlands).

Population

In this study, patients with persistent olfactory disorders were recruited at the ENT department of Nice University Hospital during the period from March 2020 to February 2021. Patients were self-referred or referred by colleagues, general practitioners or recommended by the infectiology department that recorded all COVID-19 declared patients (city guidelines). Patients had an olfactory complaint for over 6 weeks and a molecular-proven severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) diagnosis or a CT-proven SARS-CoV-2 diagnosis secondarily confirmed by serology. Patients with other pathologies that could affect the olfactory system were excluded, as confirmed by their medical history and nasofibroscope results: olfaction disorders, ENT cancer, head radiotherapy history, and post viral (before the pandemic) olfactory history.

Post-COVID patients without persistent olfactory disorders were recruited at the university infectiology department during the same period.

Measures and trial design

For patients with persistent olfactory complaints, olfactory function was evaluated by an otorhinolaryngologist using a visual analogue scale (VAS) assessing the subjective perceived olfactory recovery.

A psychiatric interview performed by an experienced psychiatrist explored the psychiatric history, the diagnostic categories (according to the DSM 5), the presence of stress factors, and exposure to recent or past psychotrauma. Psychiatric assessments included validated self-report questionnaires for PTSD (PCL-5).

Patients without olfactory complaints were interviewed by a psychiatrist who conducted a medical and psychological evaluation. Special attention was paid to their psychiatric history. They also completed the PCL-5 questionnaire at home using Google Forms.

Statistical analysis

Data are presented as mean (SD) for quantitative variables and as frequency and percentage for qualitative variables. To compare age between groups (patients with persistent olfactory complaints *vs* patients without olfactory complaints), we used independent-sample *T* tests for normally distributed variables (age), and Mann-Whitney *U* tests for non-normally distributed variables (PCL-5). To investigate gender differences across groups, we performed Chi2 analyses. We also ran an exploratory logistic regression analysis to verify whether the presence of previous mental disorders could have had an impact on the presence of olfactory disorders lasting more than one month.

To investigate correlations between subjective reports (VAS) and PCL-5 scores, we performed bivariate correlation analyses. As data were not normally distributed (as suggested by the Kolmogorov-Smirnov test), non-parametric Spearman's correlations were made.

RESULTS

Demographic features

The patients' demographic and clinical features are presented in [Table 1](#). Thirty-four patients with post-COVID-19 olfactory complaints were included in the first group of the study. Fifty percent of the patients were female ($n = 17$). The patients' mean age was 40.5 ± 12.9 years. They were interviewed 5.3 ± 2.8 mo after COVID-19 infection. The day of the interview, patients reported having recovered only $37.7\% \pm 27.5\%$ of their olfaction (ranging from 0% to 90%). The control group included 32 participants, of which 34.4% were female ($n = 11$), and had a mean age of 61.2 ± 12.2 years. The two groups differed in terms of mean age ($t_{(64)} = 6.7, P < 0.001$), while gender did not differ between groups ($\text{Chi}^2_{(1)} = 1.6, P = 0.199$).

Psychiatric history

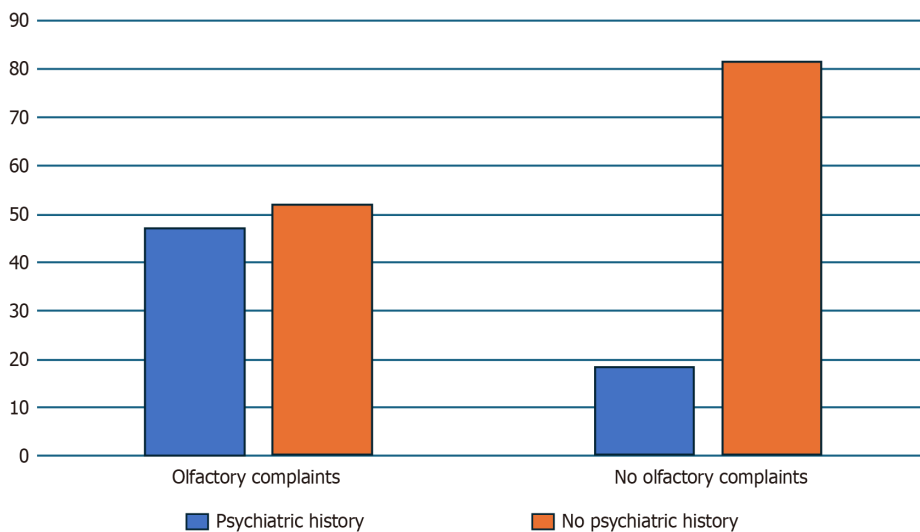
In the group with olfactory complaints, 47.1% of the subjects ($n = 16$) reported a psychiatric history prior to SARS-CoV-2 infection. Only 18.8% of subjects in the control group ($n = 6$) reported a psychiatric history prior to SARS-CoV-2 infection ([Figure 1](#)). Chi2 analysis confirmed that the proportion of people with a previous psychiatric history was significantly higher in the patients with persistent olfactory complaints compared to the control group ($\chi^2_{(1)} = 5.9, P = 0.015$). Logistic regression analysis suggested that the presence of a previous psychiatric history had a significant impact on the probability of having post-COVID-19 olfactory complaints ($B = 1.35, P = 0.018$).

Presence of post-traumatic stress symptoms

Subjects with olfactory complaints had a mean PCL-5 score of 17.8 (SD = 22.4), while control subjects had a mean score of 18.1 (SD = 20.0). The difference was not statistically significant ($U = 461.5, P = 0.285$). In the olfactory complaint group, no

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the patients in the two groups

	Olfactory complaints, <i>n</i> = 34	No olfactory complaints, <i>n</i> = 32	<i>P</i> value
Age, mean (SD)	40.5 (12.9)	61.2 (12.2)	< 0.001 ¹
PCL-5, mean (SD)	17.8 (22.4)	18.8 (20.0)	0.285 ²
Sex, <i>n</i> (%)			0.199 ³
Female	17 (50.0)	11 (34.4)	
Male	17 (50.0)	21 (65.6)	
Psychiatric history, <i>n</i> (%)			0.015 ³
Yes	16 (47.1)	6 (18.8)	
No	18 (52.9)	26 (81.3)	

¹*t*-test.²Mann-Whitney test.³ χ^2 test.**Figure 1** Link between psychiatric history and olfactory complaints.

significant correlation was found between the percentage of subjective olfactory recovery (VAS) and PCL-5 ($\rho_{(32)} = 0.02$, $P = 0.925$).

DISCUSSION

Several factors have been shown to influence the likelihood of developing persistent olfactory disorders after COVID-19 infection, such as belonging to an ethnic minority, socioeconomic deprivation, smoking, and obesity[7]. Here we investigated whether a psychiatric history before SARS-CoV-2 infection was more frequent in patients with and without olfactory complaints. Our results suggest that psychiatric history and certain psychological conditions such as stressful events were more common in patients with persistent olfactory complaints.

Olfactory complaint was one of the main symptoms among European patients with mild-to-moderate COVID-19 (70.2%); in a seminal study that included 1420 patients, Lechien *et al*[2] (2020) found that olfactory complaints persisted at least 7 d in 37.5% of these cases. Since the beginning of the COVID-19 pandemic, several pathogenic mechanisms of olfactory dysfunction have been postulated. However, the precise mechanisms still remain unclear. Reichert *et al.* (2018) conducted research on the role of neuroplasticity in recovery after loss of smell, focusing on the decrease in white and grey matter[3]. They also highlighted the efficacy of olfactory training programs. In a large review, McEwen[4] (2007) suggested that the plasticity of the human brain could be affected by stressful life events, a psychiatric history (*e.g.*, depression), lifetime sensory experiences, and stress-related social problems. Taquet *et al*[5] (2021) suggested bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorders. They observed that a psychiatric diagnosis in the previous year was an independent risk factor of COVID-19 diagnosis. In a further study, they showed that COVID-19 diagnosis was associated with psychiatric and neurological outcomes in one third of patients 6 months after the infection[6]. These

results are supported by evidence that COVID-19 can have an impact on the brain. As mentioned above, McEwen has shown that stress can have a damaging effect on the brain, and that the brain can also respond to stress by manifesting behavioral and physiological symptoms[8]. More broadly, life experiences modify brain function *via* synaptic transmission[8].

The data presented in this study suggests that a psychiatric history and certain psychological conditions, such as stressful events, may have a negative impact on the persistence of an olfactory complaint. These results are consistent with several hypothesized mechanisms of brain involvement in SARS-CoV-2 infection. Indeed, it has been shown that SARS-CoV-2 can infect the Central Nervous System by crossing the neural-mucosal interface and more specifically by crossing the olfactory mucosa and following neuroanatomical structures due to its neurotropism[9]. Moreover, in a large systematic review, Rogers *et al*[10] (2020) have pointed out that depression, anxiety, PTSD, and other neuropsychiatric syndromes can appear after COVID-19. Once infected, people with pre-existing mental disorders are at high risk of experiencing persistent symptoms of COVID[11]. In our study, we failed to demonstrate that PTSD was a risk factor for developing persistent anosmia, but we did not explore the risk of developing PTSD after COVID infection.

Limitations

The main limitation of this study is the small sample size, which is not representative of the whole population. Furthermore, the two samples of participants with and without persistent anosmia were recruited in different facilities, making it impossible to exclude a recruitment bias. Patients in both groups also differed in age, which limits comparability between them. These results should be interpreted with caution and should be replicated in bigger samples.

CONCLUSION

In conclusion, the human brain might be affected by a psychiatric history (including stressful events). This brain damage could partially be an explanation for olfactory complaint persistence months after a SARS CoV-2 infection, showing the key importance of post COVID-19 psychiatric follow-up and of preventive mental health care.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to Virginie Carlo-Sifi and Sarah Nakam for their help. We are grateful to Xavier Mondoloni for reviewing the manuscript.

FOOTNOTES

Author contributions: Askenazy F, Dumas LE, Vandersteen C and Metelkina-Fernandez V initiated the project and designed the experiment; Dumas LE, Chirio D, Gros A, Fernandez A and Metelkina-Fernandez V conducted clinical data collection; Manera V conducted several collation and statistical analyses; Metelkina-Fernandez V wrote the original manuscript; Chirio D, Gros A, Manera V, Metelkina-Fernandez V and Fernandez A revised the paper; and all authors reviewed and approved the paper and approved the final manuscript.

Institutional review board statement: The study was approved by the institutional review board of Nice University Hospital (CNIL number: 412).

Informed consent statement: This study was carried out as part of routine care. Patients were informed of their inclusion in this study and gave their informed consent to participate. Patients' non-objection to study participation was requested orally and recorded in the patient's medical record. Patients were informed that they could refuse to participate or withdraw their consent at any time during the study. Data were anonymized before the analyses.

Conflict-of-interest statement: Authors declare no conflict of interest.

Data sharing statement: Technical appendix, statistical code, and dataset available from the corresponding author at fernandez.v@chu-nice.fr.

STROBE statement: The authors have read the STROBE Statement – checklist of items, and the manuscript was prepared and revised according to the STROBE Statement – checklist of items.

Open-Access: This article is an open-access article that was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution NonCommercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Country/Territory of origin: France

ORCID number: Arnaud Fernandez [0000-0002-6326-9096](https://orcid.org/0000-0002-6326-9096).

S-Editor: Lin C

L-Editor: A

P-Editor: Zhao YQ

REFERENCES

- 1 **Zhu N**, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; **382**: 727-733 [PMID: [31978945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/) DOI: [10.1056/NEJMoa2001017](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017)]
- 2 **Lechien JR**, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, Huet K, Plzak J, Horoi M, Hans S, Rosaria Barillari M, Cammaroto G, Fakhry N, Martiny D, Ayad T, Jouffe L, Hopkins C, Saussez S; COVID-19 Task Force of YO-IFOS. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med* 2020; **288**: 335-344 [PMID: [32352202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32352202/) DOI: [10.1111/joim.13089](https://doi.org/10.1111/joim.13089)]
- 3 **Reichert JL**, Schöpf V. Olfactory Loss and Regain: Lessons for Neuroplasticity. *Neuroscientist* 2018; **24**: 22-35 [PMID: [28459173](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28459173/) DOI: [10.1177/1073858417703910](https://doi.org/10.1177/1073858417703910)]
- 4 **McEwen BS**. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007; **87**: 873-904 [PMID: [17615391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17615391/) DOI: [10.1152/physrev.00041.2006](https://doi.org/10.1152/physrev.00041.2006)]
- 5 **Taquet M**, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 2021; **8**: 130-140 [PMID: [33181098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33181098/) DOI: [10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)]
- 6 **Taquet M**, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021; **8**: 416-427 [PMID: [33836148](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33836148/) DOI: [10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)]
- 7 **Subramanian A**, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, Taverner T, Chandan JS, Brown K, Simms-Williams N, Shah AD, Singh M, Kidy F, Okoth K, Hotham R, Bashir N, Cockburn N, Lee SI, Turner GM, Gkoutos GV, Aiyegbusi OL, McMullan C, Denniston AK, Sapey E, Lord JM, Wraith DC, Leggett E, Iles C, Marshall T, Price MJ, Marwaha S, Davies EH, Jackson LJ, Matthews KL, Camaradou J, Calvert M, Haroon S. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med* 2022; **28**: 1706-1714 [PMID: [35879616](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35879616/) DOI: [10.1038/s41591-022-01909-w](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01909-w)]
- 8 **McEwen BS**. Allostatics and the Epigenetics of Brain and Body Health Over the Life Course: The Brain on Stress. *JAMA Psychiatry* 2017; **74**: 551-552 [PMID: [28445556](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28445556/) DOI: [10.1001/jamapsychiatry.2017.0270](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0270)]
- 9 **Meinhardt J**, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, Laue M, Schneider J, Brünink S, Greuel S, Lehmann M, Hassan O, Aschman T, Schumann E, Chua RL, Conrad C, Eils R, Stenzel W, Windgassen M, Rößler L, Goebel HH, Gelderblom HR, Martin H, Nitsche A, Schulz-Schaeffer WJ, Hakroush S, Winkler MS, Tampe B, Scheibe F, Körtvélyessy P, Reinhold D, Siegmund B, Kühl AA, Elezkurtaj S, Horst D, Oesterhelweg L, Tsokos M, Ingold-Heppner B, Stadelmann C, Drosten C, Corman VM, Radbruch H, Heppner FL. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci* 2021; **24**: 168-175 [PMID: [33257876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33257876/) DOI: [10.1038/s41593-020-00758-5](https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5)]
- 10 **Rogers JP**, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, Zandi MS, Lewis G, David AS. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020; **7**: 611-627 [PMID: [32437679](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437679/) DOI: [10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)]
- 11 **Molero P**, Reina G, Blom JD, Martínez-González MÁ, Reinken A, de Kloet ER, Molendijk ML. COVID-19 risk, course and outcome in people with mental disorders: a systematic review and meta-analyses. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2023; **32**: e61 [PMID: [37859501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37859501/) DOI: [10.1017/S2045796023000719](https://doi.org/10.1017/S2045796023000719)]



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: office@baishideng.com
Help Desk: <https://www.f6publishing.com/helpdesk>
<https://www.wjgnet.com>



Persistent olfactory complaints after COVID-19: a new interpretation of the psychophysical olfactory scores*

Clair Vandersteen¹, Magali Payne³, Louise-Émilie Dumas², Victoria Metelkina-Fernandez², Alexandra Plonka^{3,4}, David Chirio⁵, Élisabeth Demonchy⁵, Karine Risso⁵, Florence Askenazy-Gittard^{2,3}, Nicolas Guevara¹, Laurent Castillo¹, Valeria Manera³, Auriane Gros^{1,3}

Rhinology Online, Vol 4: 66 - 72, 2021
<http://doi.org/10.4193/RHINOL/21.010>

***Received for publication:**
 March 3, 2021

Accepted: April 5, 2021

Published: April 26, 2021

¹ Institut Universitaire de la Face et du Cou, Centre Hospitalier Universitaire, Université Côte d'Azur, Nice, Alpes-Maritimes, France

² Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-LENVAL, Centre Hospitalier Universitaire, Université Côte d'Azur, Nice, Alpes-Maritimes, France

³ Laboratoire CoBTeK, Institut Claude Pompidou, Université Côté d'Azur, Nice, Alpes-Maritimes, France

⁴ Institut NeuroMod, INRIA Centre de recherche Sophia Antipolis, Université Côte d'Azur, Sophia Antipolis, Alpes-Maritimes, France

⁵ Département de médecine infectiologique, hôpital de l'archet, Centre Hospitalier Universitaire, Université Côte d'Azur, Nice, Alpes-Maritimes, France

Abstract

Background: Sudden olfactory loss is a major symptom of SARS-CoV-2 infection and has a negative impact on daily life quality. Almost 80% of disorders regress spontaneously. No precise characterization of the medium- and long-term olfactory symptoms has been carried out yet, apart from self-assessments. The main objective of this work was to characterize persistent smell disorders in this population.

Methodology: Consecutive patients consulting to the ENT department with post-Covid19 olfactory loss were included. The clinical examination included an analog scale for the self-assessment of olfactory recovery, a nasofibroscope, the Sniffin' Stick Test and the short version of the Questionnaire of olfactory disorders.

Results: Among the 34 patients included, based on the Sniffin' Sticks Test, 29.4% (n=10) could be classified as normosmic, 55.9% (n=19) as hyposmic and 14.7% (n=5) as functional anosmic. Only olfactory identification impairment was significantly correlated with olfactory complaint and daily anxiety and annoyance related to lack of olfaction recovery. This identification disorder seemed to worsen over time.

Conclusions: It is crucial to assess odor identification disorders in case of persistent olfactory complaints after COVID-19. It is fundamental to target this disorder, as it does not improve spontaneously and negatively impact quality of life.

Key words: olfactory dysfunction, olfaction, sniffin sticks test, COVID-19, quality of life

Introduction

COVID-19 infection symptoms initially described were fever and cough in respectively 44 and 65% of cases⁽¹⁾. Currently, many studies report the frequency of anosmia preceding or during COVID19 seroconversion⁽²⁻⁵⁾. Anosmia can be the only COVID-19 symptom⁽⁶⁾. So, sudden olfactory loss must lead to a COVID-19 screening⁽⁷⁾. Olfactory and taste loss are respectively reported, with great heterogeneity, in 25% to 98% and 15% to 85% of cases in COVID-19 patients^(2,8,9), especially because physicians used

auto-questionnaires sent by e-mail, apps and mobiles to avoid obvious contagious situations. They are severe in 50% cases (22 to 80% of anosmia and 20% of ageusia^(8,10)) and is more common in women over 50^(2,3,11-13). Psychophysical testing these acute COVID-19 patients allowed Lechien et al.⁽¹⁴⁾ to specify the extent of the acute olfactory loss to 80% of patients, 50% and 20% of them being respectively anosmic and hyposmic. A patient with anosmia and loss of taste would be 6 times more likely to be infected with COVID-19⁽⁸⁾, which in this specific case,

would more frequently be a "mild" form that doesn't require hospitalization⁽²⁾.

The long-term anosmia can cause an alteration in the quality of life and psychiatric disorders such as depression^(15,16), anxiety, anorexia⁽¹⁷⁾ and its nutritional consequences⁽¹⁸⁾, social interaction disorders^(19,20) and cognitive impairment^(19,21,22). So, the diagnosis of olfactory disorders and their management is essential. Spontaneous olfactory recovery between the first and third year after loss is observed in 32 to 66%⁽²³⁾ of other post-viral olfactory loss, not related to COVID-19⁽²³⁾. The early recovery rate (at 2 months) of post-viral olfactory loss post-COVID-19 is approximately 44% to 79% (of which 73% of patients recover within 8 days)^(2,23,24). So, spontaneous olfactory recovery rate is better in of post- COVID-19 olfactory loss that in other post-viral olfactory loss such as Rhinovirus, Influenza, Respiratory syncytial virus or other Coronavirii. However, post- COVID-19 olfactory disorders appears to persist after 6 months in 60%⁽²⁵⁾ of patients (including 50% hyposmia and 10% anosmia with sometimes parosmia⁽²⁶⁾). The principal aim of this study was to analyse the characteristics of persistent olfactory disorders post-COVID-19. The secondary aim was to measure their effects on olfaction-related quality of life.

Materials and methods

Population

The study was approved by the institutional review board of the Nice University Hospital (CNIL number: 412). This study is part of a large work registered under a ClinicalTrials.gov number (ID: NCT04799977). Since March 2020, we retrospectively recruited at ENT department of Nice University Hospital all patients infected by COVID-19 with persistent olfactory disorders from two to nine months. Patients were self-referred or referred by colleagues, general practitioners or advised by the infectiology department that managed all COVID-19 declared patients (city guidelines). Patients had either an olfactory complaint for over 6 weeks and a molecular-proven SARS-CoV-2 diagnosis or a CT-proven SARS-CoV-2 diagnosis secondarily confirmed by serology. The patients' demographic data and clinical characteristics were recorded. Nasofibroscopy was performed to evaluate state and nasal cavity patency. The clinical examination included a visual analogue scale (VAS) for the subjective assessment of olfactory recovery (ranging from 0% to 100%), an objective evaluation of olfactory loss using Sniffin' Sticks Test^{®(27-29)} and the completion of a short version of Questionnaire of Olfactory Disorders (Short-QOD-NS)⁽³⁰⁾.

Nasofibroscopy

Using a flexible endoscope and a high-definition camera, a nasofibroscopy was performed without local anesthesia (to avoid transient olfactive disorders) in order to assess the permeability of the olfactory cleft (presence of polyps, surgical adhesions,

tumor or mucus was being sought).

Objective olfactory dysfunction

Olfactory function was assessed using Sniffin' Sticks test, a validated psychophysical test that include an odor Threshold detection (T), an odor Discrimination (D) and an odor Identification (I) tests^(28,31-34). During the test, subjects were blindfolded. Odor thresholds were determined for N-butanol (BUT), using a three-alternative forced choice task. Three sticks were presented to the patient in an alternating order, one containing the odorant, the other two containing solvents only. The subject's task was to find out which of the three pens smelled of the odorant. The odor discrimination test was performed using 16 triplets of odorants sticks. Subjects were presented with three sticks, two containing the same odorant, and one a different odorant. Through a forced choice, the patient's task was to identify the stick that smelled differently. For odor identification, 16 odorant sticks were presented once, separated by an interval of at least 20 seconds to prevent olfactory desensitization. Each stick presentation was accompanied by a written list containing the correct odorant and 3 semantic distractors. Results from the three tests, odor threshold (T), odor discrimination (D), and odor identification (I) were summed up to a composite score, the so-called "TDI-score."

Olfactory quality of life

The olfactory quality of life was assessed using the Short-QOD-NS which is based on the Questionnaire of Olfactory Disorders (QOD) related to the consequences of an olfactory and taste loss such as the pleasure of sharing a meal, of creating social interactions or even of creating close bonds with others⁽³⁵⁾. The original version was divided into 52 items regarding negative and positive social consequences of olfactory loss⁽³⁶⁾. The "negative consequences" subdomain of QOD (QOD-NS⁽³⁷⁾) has been shown to be more correlated with the results of psychophysical olfactory tests (Sniffin 'sticks tests)⁽³⁸⁾. So, shorter versions have been developed to be more suitable for daily clinical practice^(30,39,40). These shorter versions increase the response rate and reduce the patient's mental load when completing the questionnaire⁽³⁰⁾. The QOD-NS is a validated test⁽⁴¹⁾ which includes 17 questions with answers go from 0 to 3 for a total score of 0 to 51 (51 meaning there is no disorder). Finally, Mattos et al.⁽³⁰⁾ developed an even shorter version (Short-QOD-NS) with the 7 most relevant questions with the different aspects such as social aspect (n = 3), eating (n = 2), anxiety (n = 1) and annoyance (n = 1) following an olfactory loss. We have decided to use this version for this study, with score ranging from 0 to 21(21 meaning there is no disorder).

Statistical analysis

Data are presented as mean (SD) for quantitative variables and

Table 1. Demographic and clinical characteristics.

	mean	SD
Age (years)	41.6	12.9
Months post-COVID-19	5.0	2.8
	n	%
Total	34	100
Sex		
Women	16	47
Men	18	53
COVID19 testing		
Molecular PCR test	24	82.8
Chest CT	6	20.7
Serology (antibody test)	10	34.5
COVID-19 dedicated treatment		
Oral corticosteroids	5	14.6
Nasal corticosteroids	4	11.7
Inhaled corticosteroids	1	2.9
Azithromycin alone	4	11.7
Azithromycin + Hydroxychloroquine	2	5.9
Amoxicillin alone	1	2.9
Amoxicillin + Azithromycin	2	5.9
Others (vitamins, zinc)	9	26.5

SD=standard deviation; CT=computed tomography; PCR=polymerase chain reaction

as frequency and percentage for qualitative variables. In order to investigate correlations between subjective reports (VAS), objective disorders in the different dimension (threshold detection, T; odor discrimination, D; odor identification I), and Short-QOD-NS, we performed bivariate correlation analyses. As data were not normally distributed (as suggested by Kolmogorov-Smirnov test), non-parametric Spearman's correlations were employed.

Results

Demographic and clinical features

Thirty-four patients consulting the ENT department of Nice University Hospitals (CHU) for olfactory complaints after a COVID-19 infection were included in the study. The demographic and clinical features are reported in Table 1. 47% of whom were female (n=16), with a mean age of 41±12 years. They were seen after 5±2,8 months after the COVID-19 infection. Twenty-eight patients received a COVID-19 related treatment.

Loss of smell and taste

Descriptive analyses for the loss of smell and taste are reported in Table 2. The day of consultation, patients reported to have recovered 37±27% of their olfaction (ranging from 0% to 90%). The global results of the Sniffin' Sticks Test (TDI) suggested that

Table 2. Smell and taste disorders, olfactory quality of life.

	mean	SD
VAS (subjective % of recuperation)	37.2	26.5
Short-QOD-NS – Total	11.1	5.0
Short-QOD-NS-Eating	3.1	2.2
Short-QOD-NS-Anxiety	2.0	1.0
Short-QOD-NS-Annoyance	1.2	1.2
Short-QOD-NS-Social	4.8	2.6
Sniffin' Sticks test - scores		
Threshold detection	5.4	4.0
Discrimination	10.9	2.6
Identification	10.2	2.7
	n	%
Sniffin' Sticks test - classification		
Normosmic	10	29.4
Hyposmic	19	55.9
Anosmic	5	14.7
Taste disorders	30	88.2
Retro-olfaction alone	22	73.4
Retro-olfaction + taste	7	23.3
Taste alone	1	3.3

Short-QOD-NS =Short version of Questionnaire of Olfactory Disorders⁽³⁰⁾

29,4% (n=10) of the patients could be classified as normosmic (TDI≥30.75), 55,9% (n=19) as hyposmic (16.25≤TDI≤30.5) and 14,7% (n=5) as anosmic (TDI≤16). Eighty eight percent of the patients (n=30) reported taste disorders, including retro-olfaction (food flavors) alone (73,4%, n=22), retro-olfaction associated to taste (23,3%, n=7, 66% concerning sweet and salty, 33% concerning sour and bitter), or taste alone (3,3%, n=1 concerning sweet and salty).

Links between self-reported and objective olfactory disorders. Correlations between subjective reports (VAS) and the T, D and I scores of the Sniffin' Stick Test suggested a significant, positive correlation between percentage of subjective olfactory recovery (VAS) and odor identification (I, $\rho_{(32)} = 0.36$, $p=0.034$). Correlations with odor threshold detection and discrimination were not-significant (T, $\rho_{(32)} = 0.23$, $p=0.193$; D, $\rho_{(32)} = 0.23$, $p=0.184$). Correlations between the three Sniffin' Sticks Test subscales and the months after the first COVID-19 infection were not statistically significant. However, while objective disorders in odor detection seemed not to improve over time ($\rho_{(32)} = 0.20$, $p=0.260$), disorders in odor identification showed an alternative pattern. A longer timeframe from the first infection was associated a non-significant trend towards decrease of identification

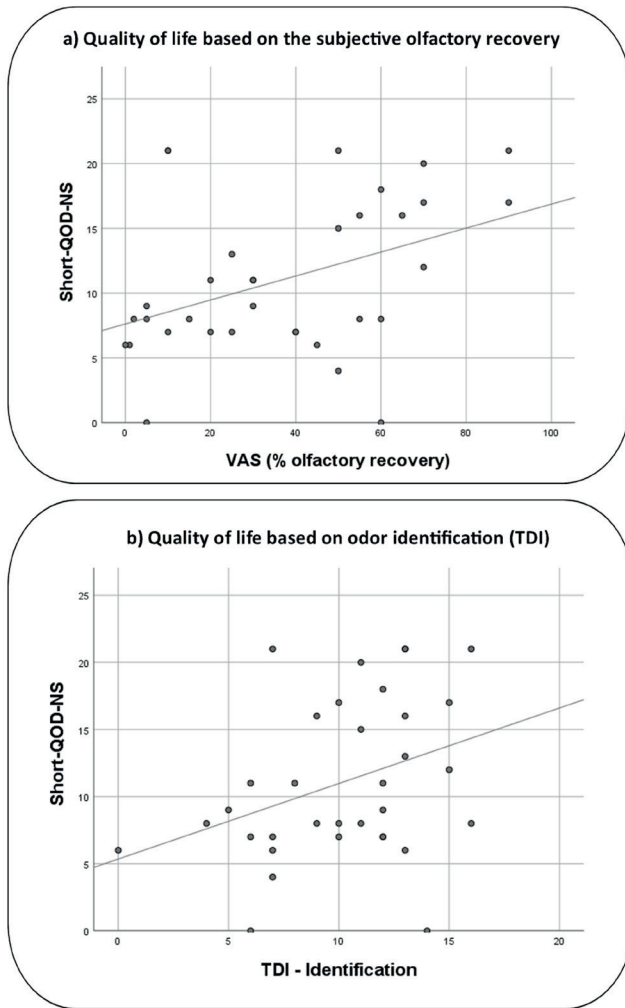


Figure 1. Correlations between quality of life (Short-QOD-NS) and percentage of subjective odor recovery (VAS; a), and objective odor identification scores (TDI-I; b).

performance ($\rho_{(32)} = -0.24, p = 0.177$).

Links between olfactory disorders and quality of life

Descriptive analyses of the Short-QOD-NS are reported in Table 2. Spearman's correlations revealed that the global Short-QOD-NS was positively correlated to self-reported percentage of olfactory recovery (VAS, $\rho_{(32)} = 0.42, p = 0.014$, see Figure 1a). When considering the different Short-QOD-NS subscales, the only significant correlation was found for the Short-QOD-NS-eating ($\rho_{(32)} = 0.45, p = 0.008$). Concerning correlations between Short-QOD-NS and the Sniffin' Sticks Test scores, odor identification was positively correlated with the global Short-QOD-NS scale ($\rho_{(32)} = 0.36, p = 0.037$, see Figure 1b). Specifically, significant correlations were found for the Short-QOD-NS-anxiety ($\rho_{(32)} = 0.39, p = 0.025$) and the Short-QOD-NS-Annoyance question ($\rho_{(32)} = 0.37, p = 0.031$). No significant correlation was found between Short-QOD-NS (global score and subscales) and the detection and discrimination scores (all $p > 0.13$).

Discussion

This is the first study that evaluates quantitatively olfactory disorders and their influence on the quality of life of 34 patients after five months on average from their olfactory loss due to a SARS-CoV-2 infection. This study is also the first to show a mismatch between subjective olfactory complaints of post-COVID-19 patients and the results of objective psychophysical tests. In fact, half of the patients had a persistent olfactory complaint whereas, based on the Sniffin Test, only 15% ($n = 5$) of them were classified as functional anosmic. In the same way, 30% of normosmic at Sniffin' Stick test (TDI) patients reported only partial recovery of their previous olfaction (VAS = 40% [5% -70%]). A previous study showed that 6% of patients infected with COVID-19 who presented an olfactory complaint after 12 days from onset of symptoms were normosmic on the Sniffin' Stick test⁽¹⁴⁾.

Subdomain Sniffin' Stick test analyses employing recent normative data⁽³³⁾ highlights a predominant disorder on the identification (I) of the odorant, which is more important than the odor discrimination (D) or the detection threshold (T). Also, normosmic patients ($TDI > 30.75$)⁽³³⁾ had more altered scores in odor identification (I) than in detection (T). The results of this study raise the question of an unrecognized central involvement of olfaction, compatible with an olfactory agnosia type^(34,42). Indeed, Whitcroft et al.⁽⁴²⁾ have shown that the impairment of odor identification compared to the impairment of threshold detection, was more frequently found in central damage sequelae of neuronal lesions of infectious, traumatic or degenerative origin. On the contrary, it has been shown that the isolated impairment of detection is mainly the consequence of sinonasal pathologies⁽⁴²⁾. These sinonasal symptoms^(43,44) reduce olfactory perception (obstruction of the olfactory cleft, mucous edema) but decrease significantly only the olfactory threshold and not the identification, as we observed in our study. This observation highlights the independence of the central processing of the olfactory message in relation to the peripheral perception of the odorant at the level of the olfactory epithelium. Our results are in line with previous studies, which hypothesized a central impairment of olfaction due to contact of the membrane viral glycoprotein S1 with ACE2 facilitated by TMPRSS2⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾. Indeed, more and more reports suggest the penetration of SARS-CoV-2 into the central nervous system^(49,50) through the olfactory cleft through the olfactory epithelium, and more particularly through sustentacular and / or trans-cribriform sheath cells^(47,51,52), through a rupture of the blood-brain barrier^(53,54) or by trans-axonal feedback^(50,55) within the peripheral nerves coming from the respiratory tree (Vagus nerve). Finally, previous SARS-CoV-1 studies results⁽⁵⁶⁾ and the olfactory identification impairment found in neurodegenerative diseases, raised questions about the pathophysiological similarities and consequences of SARS-CoV-2 cells and the mechanisms involved in the origin of neurodegenerative

diseases⁽⁵⁷⁾.

This study did not show any significant correlation between the olfactory disorder duration and the severity of the olfactory impairment. However, we observed a non-significative tendency for identification disorders to increase over time, rather than to reduce. This pattern has to be confirmed using longitudinal data. If this observation will be confirmed by other authors, two hypotheses can be put forward. The first is an early progressive deafferentation⁽⁵⁸⁾ of central olfactory projections, which negatively influences the cognitive performance of these patients. In this way, Lu et al.⁽⁵⁹⁾ found an alteration in cerebral trophicity on MRI at the level of the olfactory cortex, the hippocampus, the Insula, the left Rolandic operculum, the Heschl gyrus, left and right cingulate about 3 months from the end of COVID-19 symptoms. The second is the emergence of new variants of SARS-CoV-2 in which the Spike S1 protein is said to have an increasing affinity in vivo with ACE2. This physiopathological mechanism described by Butowt et al.^(60,61) is thought to have its origin in a mutation of an aspartic acid to glycine at position 614 of the code for the Spike S1 protein (D614G). This mutation, associated with a genetic and geographic polymorphism of ACE2⁽⁶²⁾, could potentially cause an increase in the prevalence of olfactory damage, specifically in Europe⁽⁶¹⁾.

In addition, this study shows an isolated taste disorders (sweet, salty, sour, bitter and umami) in 3.3% of cases. This is in line with the results of Hopkins et al.⁽²⁵⁾, that found 2.8% of persistent taste disturbances 6 months after COVID-19 infection. Taste loss can be explained by the tantalizing effect of ACE2 involvement on the taste buds⁽⁶³⁾, which remains the main receptor targeted by SARS-CoV-2. However, the intricacy of primary taste and retrognathic olfaction in patient complaints makes its interpretation difficult. Taste loss disappears mainly within the first 15 days after the onset of symptoms, in particular thanks to the fast turnover of taste buds in the average time of 10 days⁽⁶³⁾. Their persistence beyond 10 days suggests a possible role of the retrognathic olfaction in the perception of a taste disorders by the patients, which confirms the significant impact of an olfactory loss on the quality of food life showed in this study.

Finally, this study highlights the need of further studies on central consequences of post-COVID-19 olfactory loss, especially regarding impaired semantic memory of odours in patients with persistent olfactory complaints. Moreover, these patients, considered to be normosmic in olfactory tests but nevertheless symptomatic, underline the limits of psychophysical tests and suggest the need to adapt them, specially concerning the central processing disorders of olfactory diagnosis.

Olfaction assessment is most important as olfaction impairments can be the cause of domestic accidents (gas, burning smell)⁽¹⁷⁾, can testify the emergence of psychological⁽¹⁹⁾, psychiatric^(15,16,19), or eating disorders^(64,65), as well as loss of taste pleasure⁽⁶⁶⁾ and social isolation for fear of one's own body odor,

or even eating spoiled or undercooked food.

Smell loss will therefore cause a significant deterioration in the quality of life^(35,39,67), especially since the loss occurs before the age of 30⁽⁶⁷⁾. In ENT studies, 22-item Sinonasal Outcome Test (SNOT-22)⁽⁶⁸⁾ is commonly used for quality-of-life assessment but is not focused on smell and taste impairment. QOD and specifically QOD-NS^(37,40,67,69) is rather used for this specific olfaction assessment. However, QOD-NS 17-item questionnaire length can be a problem in clinical and scientific research as patients' mental burden can be important. In order to improve efficiency and the quality of collected data, Mattos et al.⁽³⁰⁾ suggested to use a Short-QOD-NS, reporting an strong correlation with QOD-NS total and domain-specific scores. Even if it is not internationally validated, we have chosen this quality-of-life assessment because it fit better with the constraints of the routine clinical assessment. In our study, Short-QOD-NS results allowed us to underline a negative correlation between olfactory loss and quality of life, and more particularly on the pleasure of eating, which is often the predominant patient's complaint. Specifically, an odor identification disorder generates anxiety and concern for patients regarding the lack of smell recovery. In a previous study, Lechien et al.⁽⁶²⁾ already showed, at about 10 days of the onset of symptoms of COVID-19, a degradation of Short-QOD-NS, which is more significant in anosmic patients and predominant in their daily worry about habituation to this disorder. Their results showed a deterioration in the overall quality of an olfactory life with the duration of olfactory deprivation⁽⁶²⁾. Despite these interesting results, this study suffers from some limitations. The main limitation concerns the small cohort of 34 patients, with no follow up reported, who spontaneously consulted our university hospital, which represents the risk of a recruitment bias. The small sample size may have contributed to a limited strength of correlations ($\rho_{(32)}\text{MAX} = 0,45$), and therefore our results cannot be directly generalized to all patients with a post-covid olfactory disorder.

Conclusion

This work analyzes long term olfactory disorders occurring after COVID-19 infection. Sniffin' Stick Tests results are mismatching with self-reported complains in olfactory loss. Indeed, the Sniffin' Stick Tests evaluated 30% of subjectively affected patients as normosmic. We highlighted the presence of a significant impairment in odor identification that should be targeted by a specific olfactory training added to these patients' care, especially because it significantly worsens quality of life and does not seem to spontaneously recover over time.

Authorship contribution

CV, MP, LED, VMF, AG contributed to study design, data collection, interpretation of results, drafting and critical evaluation of the final manuscript. AP, DC, ED, KR, NG and LC contributed

to study design, interpretation of results, drafting and critical evaluation of the final manuscript. VM contributed to biostatistics, interpretation of results and critical evaluation of the final manuscript.

Acknowledgments

Not applicable.

Funding

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Availability of data and materials

Not applicable.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–20.
2. Costa KVT da, Carnáuba ATL, Rocha KW, Andrade KCL de, Ferreira SMS, Menezes P de L. Olfactory and taste disorders in COVID-19: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;86(6):781–792.
3. Dawson P, Rabold EM, Laws RL, et al. Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2021;72(4):682–5.
4. Renaud M, Leon A, Trau G, et al. Acute smell and taste loss in outpatients: all infected with SARS-CoV-2? *Rhinology*. 2020;58(4):406–409.
5. Heidari F, Karimi E, Firouzifar M, et al. Anosmia as a Prominent Symptom of COVID-19 Infection. *Rhinology*. 2020;58(3):302–3.
6. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated Sudden Onset Anosmia in COVID-19 Infection. A Novel Syndrome? *Rhinology*. 2020;58(3):299–301.
7. Saussez S, Lechien JR, Hopkins C. Anosmia: an evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;0–4.
8. Carrillo-Larco RM, Altez-Fernandez C. Anosmia and dysgeusia in COVID-19: A systematic review. *Wellcome Open Res*. 2020;5:94.
9. Borsetto D, Hopkins C, Philips V, et al. Self-reported alteration of sense of smell or taste in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis on 3563 patients. *Rhinology*. 2020;58(5):430–436.
10. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*. 2020;288(3):335–44.
11. Samaranayake LP, Fakhruddin KS, Panduwawala C. Sudden onset, acute loss of taste and smell in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review. *Acta Odontol Scand*. 2020;78(6):467–73.
12. Agyeman AA, Chin KL, Landersdorfer CB, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(8):1621–31.
13. Boscolo-Rizzo P, Polesel J, Spinato G, et al. Predominance of an altered sense of smell or taste among long-lasting symptoms in patients with mildly symptomatic COVID-19. *Rhinology*. 2020;58(5):524–5.
14. Lechien JR, Cabaraux P, Chiesa-Estomba CM, et al. Psychophysical Olfactory Tests and Detection of COVID-19 in Patients With Sudden Onset Olfactory Dysfunction: A Prospective Study. *Ear, Nose Throat J*. 2020;99(9):579–83.
15. Hur K, Choi JS, Zheng M, Shen J, Wrobel B. Association of alterations in smell and taste with depression in older adults. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018;3(2):94–9.
16. Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA, Muus JS, Schlosser RJ. The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *Chem Senses*. 2016;41(6):479–86.
17. Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life—an updated review. *Chem Senses*. 2014;39(3):185–94.
18. Nordin S. Sensory perception of food and ageing. In: *Food for the Ageing Population*. Elsevier; 2009. p. 73–94.
19. Valsamidis K, Printza A, Constantinidis J, Triaridis S. The Impact of Olfactory Dysfunction on the Psychological Status and Quality of Life of Patients with Nasal Obstruction and Septal Deviation. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2020;24(02):e237–46.
20. Schablitzky S, Pause BM. Sadness might isolate you in a non-smelling world: olfactory perception and depression. *Front Psychol*. 2014;5(FEB).
21. Nordin S, Brämerson A. Complaints of olfactory disorders: epidemiology, assessment and clinical implications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(1):10–5.
22. Ahmedy F, Mazlan M, Danaee M, Abu Bakar MZ. Post-traumatic brain injury olfactory dysfunction: factors influencing quality of life. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;277(5):1343–51.
23. Kanjanaumporn J, Aeumjaturapat S, Snidvongs K, Seresirikachorn K, Chusakul S. Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options. *Asian Pacific J Allergy Immunol*. 2020;69–77.
24. Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, Gengler I, Brockmeier SJ, Sedaghat AR. Time scale for resolution of olfactory dysfunction in COVID-19. *Rhinology*. 2020;58(4):404–405.
25. Hopkins C, Surda P, Vaira LA, et al. Six month follow-up of self-reported loss of smell during the COVID-19 pandemic. *Rhinology*. 2021;59(1):26–31.
26. Cook E, Kelly C, Watson DB, Hopkins C. Parosmia is prevalent and persistent amongst those with COVID-19 olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2021;59(2):222–224.
27. Allis TJ, Leopold DA. Smell and Taste Disorders. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2012;20(1):93–111.
28. Hummel T, Sekinger B, Wolf SR, Pauli E, Kobal G. ‘Sniffin’ Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odour Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem Senses*. 1997;22(1):39–52.
29. Rumeau C, Nguyen DT, Jankowski R. Comment tester l’olfaction avec le Sniffin’ Sticks test®. *Ann françaises d’Oto-rhino-laryngologie Pathol Cervico-faciale*. 2016;133(3):183–6.
30. Mattos JL, Edwards C, Schlosser RJ, et al. A brief version of the questionnaire of olfactory disorders in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(10):1144–50.
31. Gudziol V, Lötsch J, Hähner A, Zahnert T, Hummel T. Clinical significance of results from olfactory testing. *Laryngoscope*. 2006;116(10):1858–63.
32. Steinbach S, Hummel T, Böhner C, et al. Qualitative and Quantitative Assessment of Taste and Smell Changes in Patients Undergoing Chemotherapy for Breast Cancer or Gynecologic Malignancies. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1899–905.
33. Oleszkiewicz A, Schriever VA, Croy I, Hähner A, Hummel T. Updated Sniffin’ Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2019;276(3):719–28.

34. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2017;54(26):1–30.
35. Brämerson A, Nordin S, Bende M. Clinical experience with patients with olfactory complaints, and their quality of life. *Acta Otolaryngol*. 2007;127(2):167–74.
36. Frasnelli J, Hummel T. Olfactory dysfunction and daily life. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2005;262(3):231–5.
37. Mattos JL, Schlosser RJ, DeConde AS, et al. Factor analysis of the questionnaire of olfactory disorders in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018;8(7):777–82.
38. Simopoulos E, Katotomichelakis M, Gouveris H, Tripsianis G, Livaditis M, Danielides V. Olfaction-associated quality of life in chronic rhinosinusitis: Adaptation and validation of an olfaction-specific questionnaire. *Laryngoscope*. 2012;122(7):1450–4.
39. Smeets MAM, Veldhuizen MG, Galle S, et al. Sense of Smell Disorder and Health-Related Quality of Life. *Rehabil Psychol*. 2009;54(4):404–12.
40. Soler ZM, Smith TL, Alt JA, Ramakrishnan VR, Mace JC, Schlosser RJ. Olfactory-specific quality of life outcomes after endoscopic sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(4):407–13.
41. Rudmik L, Hopkins C, Peters A, Smith TL, Schlosser RJ, Soler ZM. Patient-reported outcome measures for adult chronic rhinosinusitis: A systematic review and quality assessment. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1532–1540.e2.
42. Whitcroft KL, Cuevas M, Haehner A, Hummel T. Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. *Laryngoscope*. 2017;127(2):291–5.
43. Åkerlund A, Bende M, Murphy C. Olfactory Threshold and Nasal Mucosal Changes in Experimentally Induced Common Cold. *Acta Otolaryngol*. 1995;115(1):88–92.
44. Stuck BA, Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1460–70.
45. Bilinska K, Butowt R. Anosmia in COVID-19: A Bumpy Road to Establishing a Cellular Mechanism. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(15):2152–5.
46. Fodoulan L, Tuberosa J, Rossier D, et al. SARS-CoV-2 Receptors and Entry Genes Are Expressed in the Human Olfactory Neuroepithelium and Brain. *iScience*. 2020;23(12):101839.
47. Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(9):1200–3.
48. Ueha R, Kondo K, Kagoya R, Shichino S, Ueha S, Yamasoba T. ACE2, TMPRSS2, and Furin expression in the nose and olfactory bulb in mice and human. *Rhinology*. 2021;59(1):105–109.
49. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021;24(2):168–75.
50. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995–8.
51. Fodoulan L, Tuberosa J, Rossier D, et al. SARS-CoV-2 Receptors and Entry Genes Are Expressed in the Human Olfactory Neuroepithelium and Brain. *iScience*. 2020;23(12):101839.
52. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv*. 2020;6(31):eabc5801.
53. Lee M-H, Perl DP, Nair G, et al. Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(5):481–3.
54. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol*. 2020;92(7):699–702.
55. Toljan K. Letter to the Editor Regarding the Viewpoint “Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanism”. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(8):1192–4.
56. Mahalaxmi I, Kaavya J, Mohana Devi S, Balachandar V. COVID-19 and olfactory dysfunction: A possible associative approach towards neurodegenerative diseases. *J Cell Physiol*. 2021;236(2):763–70.
57. Singh AK, Bhushan B, Maurya A, Mishra G, Singh SK, Awasthi R. Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and neurodegenerative disorders. *Dermatol Ther*. 2020;33(4):e13591.
58. Karimi-Galougahi M, Yousefi-Koma A, Bakshayeshkaram M, Raad N, Haseli S. 18FDG PET/CT Scan Reveals Hypoactive Orbitofrontal Cortex in Anosmia of COVID-19. *Acad Radiol*. 2020;27(7):1042–3.
59. Lu Y, Li X, Geng D, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. *EclinicalMedicine*. 2020;25(2):100484.
60. Butowt R, Bilinska K, Von Bartheld CS. Chemosensory Dysfunction in COVID-19: Integration of Genetic and Epidemiological Data Points to D614G Spike Protein Variant as a Contributing Factor. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(20):3180–4.
61. von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R. Prevalence of Chemosensory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis Reveals Significant Ethnic Differences. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(19):2944–61.
62. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;277(8):2251–61.
63. Vaira LA, Deiana G, Fois AG, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head Neck*. 2020;42(6):1252–8.
64. Roessner V, Bleich S, Banaschewski T, Rothenberger A. Olfactory deficits in anorexia nervosa. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005;255(1):6–9.
65. Islam MA, Fagundo AB, Arcelus J, et al. Olfaction in eating disorders and abnormal eating behavior: a systematic review. *Front Psychol*. 2015;6.
66. Liu DT, Besser G, Prem B, et al. Self-perceived Taste and Flavor Perception: Associations With Quality of Life in Patients With Olfactory Loss. *Otolaryngol Neck Surg*. 2020;019459982096524.
67. Shu CH, Lee PO, Lan MY, Lee YL. Factors Affecting the Impact of Olfactory Loss on the Quality of Life and Emotional Coping Ability. *Rhinol J*. 2011;49(3):337–41.
68. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol*. 2009;34(5):447–54.
69. Soler ZM, Hyer JM, Karnezis TT, Schlosser RJ. The Olfactory Cleft Endoscopy Scale correlates with olfactory metrics in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(3):293–8.

Dr. Clair Vandersteen, MD
 ENT surgery departement of Institut
 Universitaire de la Face et du Cou
 (IUFC)
 31 Avenue de Valombrose
 Centre Hospitalier Universitaire (CHU)
 Université Côte D'Azur (UCA)
 06100 Nice
 France

Tel : +33-(0)4-9203 1761
 Fax : +33-(0)4-9203 1705
 E-mail : vandersteen.c@chu-nice.fr
 ORCID: 0000-0001-5597-2



Article

Olfactory Training in Post-COVID-19 Persistent Olfactory Disorders: Value Normalization for Threshold but Not Identification

Clair Vandersteen ^{1,2,*} , Magali Payne ^{2,3}, Louise-Émilie Dumas ^{2,4}, Élisabeth Cancian ¹, Alexandra Plonka ^{2,5,6} , Grégoire D'Andréa ¹ , David Chirio ⁷, Élisabeth Demonchy ⁷, Karine Risso ⁷, Florence Askenazy-Gittard ^{2,4}, Charles Savoldelli ¹, Nicolas Guevara ¹ , Philippe Robert ^{2,3,6} , Laurent Castillo ¹, Valeria Manera ^{2,3} and Auriane Gros ^{2,3,6}

- ¹ Institut Universitaire de la Face et du Cou, Centre Hospitalier Universitaire, Université Côte d'Azur, 31 Avenue de Valombrose, 06100 Nice, France; cancian.e@chu-nice.fr (É.C.); dandreagregoire3@gmail.com (G.D.); savoldelli.c@chu-nice.fr (C.S.); guevara.n@chu-nice.fr (N.G.); castillo.l@chu-nice.fr (L.C.)
 - ² Laboratoire CoBTeK, Université Côte d'Azur, 06100 Nice, France; magali-payne06@orange.fr (M.P.); dumas.le@pediatrie-chulerval-nice.fr (L.-É.D.); alexandra.pl@gmail.com (A.P.); askenazy.f@pediatrie-chulerval-nice.fr (F.A.-G.); philippe.robert@univ-cotedazur.fr (P.R.); valeria.manera@unice.fr (V.M.); auriane.gros@univ-cotedazur.fr (A.G.)
 - ³ Département d'Orthophonie de Nice (DON), UFR Médecine, Université Côte d'Azur, 06107 Nice, France
 - ⁴ Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-LENVAL, Centre Hospitalier Universitaire, Université Côte d'Azur, 57 Avenue de la Californie, 06200 Nice, France
 - ⁵ Institut NeuroMod, INRIA Centre de Recherche Sophia Antipolis, Université Côte d'Azur, 2004 Route des Lucioles, 06902 Valbonne, France
 - ⁶ Service Clinique Gériatrique du Cerveau et du Mouvement, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, 06000 Nice, France
 - ⁷ Département de Médecine Infectiologique, Hôpital de l'archet, Centre Hospitalier Universitaire, Université Côte d'Azur, 151 Route de Saint-Antoine, 06200 Nice, France; chirio.d@chu-nice.fr (D.C.); demonchy.e@chu-nice.fr (É.D.); risso.k@chu-nice.fr (K.R.)
- * Correspondence: vandersteen.c@chu-nice.fr; Tel.: +33-4-9203-1705



Citation: Vandersteen, C.; Payne, M.; Dumas, L.-É.; Cancian, É.; Plonka, A.; D'Andréa, G.; Chirio, D.; Demonchy, É.; Risso, K.; Askenazy-Gittard, F.; et al. Olfactory Training in Post-COVID-19 Persistent Olfactory Disorders: Value Normalization for Threshold but Not Identification. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 3275. <https://doi.org/10.3390/jcm11123275>

Academic Editor: Christian A. Mueller

Received: 2 May 2022

Accepted: 5 June 2022

Published: 8 June 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: (1) Background: Persistent post-viral olfactory disorders (PPVOD) are estimated at 30% of patients one year after COVID-19 infection. No treatment is, to date, significantly effective on PPVOD with the exception of olfactory training (OT). The main objective of this work was to evaluate OT efficiency on post-COVID-19 PPVOD. (2) Methods: Consecutive patients consulting to the ENT department with post-COVID-19 PPVOD were included after completing clinical examination, the complete Sniffin' Stick Test (TDI), the short version of the Questionnaire of olfactory disorders and the SF-36. Patients were trained to practice a self-olfactory training with a dedicated olfactory training kit twice a day for 6 months before returning to undergo the same assessments. (3) Results: Forty-three patients were included and performed 3.5 months of OT in average. We observed a significant TDI score improvement, increasing from 24.7 (± 8.9) before the OT to 30.9 (± 9.8) ($p < 0.001$). Based on normative data, a significant increase in the number of normosmic participants was observed only for the threshold values ($p < 0.001$). Specific and general olfaction-related quality of life improved after the OT. (4) Conclusions: Olfactory function appeared to improve only in peripheral aspects of post-COVID-19 PPVOD after OT. Future controlled studies must be performed to confirm the OT role and justify new therapeutic strategies that may focus on the central aspects of post-COVID-19 PPVOD.

Keywords: COVID-19; olfaction disorders; olfactory training; parosmia

1. Introduction

Long persistent olfactory complaint is widely reported after an acute, mild or moderate, COVID-19 infection. Indeed, a complete but subjective olfaction recovery is only

reported in 40% to 63% [1–3] and 70% [4] of patients, respectively, 6 and 12 months after COVID-19. Interestingly, olfactory psychophysical tests results were better than subjective smell assessments, showing 73% to 95% normosmic patients after 6 months [5,6]. Some authors suggested that these remaining olfactory complaining patients, with no recovery 18 months after acute phase [7], could be permanently impaired. Parosmia is the main qualitative dysosmia associated with COVID-19 olfactory recovery and occurs in 18% to 49% [3,7,8] of patients 2.5 months after the acute phase of infection. Parosmia affects 20% of normosmic patients [3] and contributes to the discrepancy between subjective impairment and olfactory psychophysical tests.

Long-lasting olfactory loss leads to a quality of life (QoL) [8] impairment, bad diet habits [9], changes in social and personal relations [10], psychiatric disorders (such as depression [11]), anxiety or anorexia [12] and its nutritional consequences [13], cognitive impairment [10] or increase in the hazardous event incidence [14]. Thus, they must be managed. Many treatments [15] have been tested to obtain an olfaction recovery without significant results, including vitamins, minerals and corticosteroids, as well in COVID-19 as reported in a recent Cochrane living review [16].

Olfactory training (OT), as described by Hummel et al. [17,18], remains the best treatment for persistent post-viral olfactory disorder (PPVOD) [19]. Indeed, in PPVOD, OT systematically improved the Minimal Clinically Important Difference (MCID) of the complete Sniffin' Stick Test score (TDI; +6 [17]) in 30% to 68% of cases (OR = 2.77) [19]. However, the effectiveness of OT on post-COVID-19 PPVOD patients remains unknown. The primary objective of this work was to evaluate the olfaction recovery of patients who performed OT in a post-COVID-19 PPVOD.

2. Materials and Methods

The study was approved by the institutional review board of the Nice University Hospital (CNIL number: 412) and registered with a ClinicalTrials.gov number (ID: NCT04799977). Since March 2020, we prospectively enrolled patients in the ENT division of Nice University Hospital until December 2020. All were contaminated by COVID-19 with persistent olfactory disorders lasting more than 6 weeks (3 to 15 months). Patients were mainly self-referred or referred by general practitioners or colleagues. Patients had either a RT-PCR-proven SARS-CoV-2 diagnosis or a CT-proven SARS-CoV-2 diagnosis secondarily confirmed by serology.

We retrospectively extracted the patients' demographic data and clinical features, including subjective taste impairment, subjective olfactory impairment (qualitative and quantitative dysosmia), the visual analogue scale (VAS) for the subjective assessment of olfactory recovery (ranging from 0% to 100%), weight (measured at home in the previous week on a personal scale), nasofibroscope (assessing nasal cavity patency and differential diagnosis), evaluation of olfactory loss using Sniffin' Sticks Test[®] (SST; Medisense, Groningen, The Netherlands) [20], completion of the French short version of Questionnaire of Olfactory Disorders (Short-QOD-NS) [21] and completion of the French SF-36 [22].

Patients were initially trained in the daily use of an OT protocol (detailed below) for 6 months. A second consultation (scheduled at 6 months \pm 15 days) after OT allowed a second assessment of all the same elements except for nasofibroscope. We calculated OT compliance through a score based on the following formula: $((\text{number of OT weeks performed}/24) - (\text{number of OT sessions missed per week}/14)) / \text{number of OT weeks performed} \times 100$.

The "Number of OT weeks performed/24" represents the week proportion of OT performed compared to the protocol instruction explained to patients. The "Number of OT sessions missed per week/14" represents the week proportion of OT sessions missed per week as a week include 14 sessions (2 per day). The formula part "(number of OT weeks performed/24) - (number of OT sessions missed per week/14)" represent the real performed olfactory training proportion compared to total olfactory training weeks ("num-

ber of OT weeks performed"). The result of the formula reflects compliance of patient to the olfactory training protocol.

2.1. Objective Olfactory Dysfunction

Olfactory function was assessed using the Sniffin' Sticks test, a validated psychophysical test that includes a phenyl-ethyl alcohol (PEA) odor Threshold detection (T), an odor Discrimination (D) and an odor Identification (I) test. The detailed procedure was previously detailed [23]. The results from the three tests were summed up to a composite score, the "TDI". As described by the last update of TDI normative values [20], normosmia, hyposmia and anosmia were, respectively, defined by $\text{TDI} \geq 30.75$, $30.5 \geq \text{TDI} \geq 16.25$ and $\text{TDI} \leq 16$. Concerning isolated T, D and I values, normal and reduced olfactory function, related to gender and age, were, respectively, defined as ≥ 10 th percentile and < 10 th percentile subdimension scores based on [20].

2.2. Olfactory Training

OT was based on the Hummel et al. protocol [17], whose regenerative properties on olfactory neurons, olfactory cortex connectivity and olfactory scores are widely reported in the literature [15,19,24]. The protocol was explained to the patients. This involved a 6-month olfactory training with daily odor exposure, twice a day (two sessions) with two different random odors from the kit in the morning and the evening (four different odors per day). We decided to run the olfactory training for 6 months as it was described [25] to be more effective than the 12 week previously described protocol [17], especially since odors are renewed every 3 months [15].

Patients were instructed, once all the odors had been used at least once, to attempt to recognize them by blindly sniffing them. To improve compliance and the ludic aspects of the OT, we used other odors than the four common ones (Phenylethyl alcohol [Rose], Eucalyptol [Eucalyptus], Citronellal [Citronella] and Eugenol [Clove]) [17]. We used an olfaction training kit that was produced specifically for this purpose by a local industry, including 11 small pots of scented wax (10 g), impregnated with 15% of dill, thyme, cinnamon, cloves, coriander leaf, vinegar, cumin, lavender, coffee, vanilla or mint. We used different types of odors because no significant difference in olfaction improvement was reported using simple or complex odors or combinations of both [26].

2.3. Olfactory Quality of Life

Olfactory QoL was assessed using the French validated Short-QOD-NS [21] self-questionnaire (2 min), which is based on negative statements from the Questionnaire of Olfactory Disorders (QOD) but is shorter, allowing an increase in the response rate and reducing the patient's mental load when completing the questionnaire. These negative statements of QOD were shown to be more correlated with the results of psychophysical olfactory tests (SST) [27]. The Short-QOD-NS [28] includes the seven most relevant questions related to social aspects ($n = 3$), eating ($n = 2$), anxiety ($n = 1$) and annoyance ($n = 1$) following an olfactory loss. The score ranges from 0 to 21 (21 meaning there is no impairment).

The 36-item form health survey (SF-36) is one of the most widely used generic questionnaires, validated in French by Perneger et al. [29] and used here to evaluate general QoL. The SF-36 questionnaire consists of 36 self-administered questions (5 min) divided into eight domains, covering both physical and mental health. The physical component summary covers four subdomains as initially described: physical functioning, role physical functioning, bodily pain and general health. The mental component summary covers four other domains: vitality, emotional functioning, social functioning and mental health. The sum of the score is calculated for each domain and scaled to 100. High scores indicate good QoL, while low scores indicate low QoL.

2.4. Statistical Analysis

To explore the evolution of quantitative variables (e.g., TDI scores) before and after the OT, we employed Wilcoxon signed-rank tests, as most of the data did not follow a normal distribution (as confirmed by Shapiro–Wilks tests). To compare the evolution of binary variables (e.g., the presence of parosmia and phantosmia), we employed the McNemar test. To compare quantitative variables (such as TDI scores) between different groups of participants (e.g., participants with vs. without parosmia) we employed Mann–Whitney tests. Non-parametric correlations (Spearman rho) were employed to investigate correlations between treatment compliance and improvement in TDI scores. All results were considered statistically significant for a bilateral alpha level of 0.05.

3. Results

3.1. Demographic and Clinical Features

Forty-three patients were included in the study. The demographic and clinical initial features are reported in Table 1. None of the enrolled patients reported a history of previous olfactory impairment.

Table 1. Demographics and initial clinical patients feature. SD = standard deviation. * HTA = hypertension; ** GERD = gastroesophageal reflux disease; † CRASnNP = chronic rhinosinusitis without nasal polyps; and ‡ CRASwNP = chronic rhinosinusitis with nasal polyps.

	Mean	SD
Age (years)	41	13
Months post-COVID-19	5.8	3.2
	<i>n</i>	%
Total	43	100
Sex		
Female	26	61
Male	17	39
Medical history		
Smokers	8	18.6
Type II diabetes	2	4.6
HTA *	1	2.3
GERD **	3	7
Neurological diseases	3	7
Self-immune diseases	3	7
Chronic rhinosinusitis		
Allergic	16	37.2
CRSnNP †	5	11.6
CRSwNP ‡	0	0
Neurologic diseases	3	7
COVID-19 Severity		
Mild to moderate illness	40	93
Severe illness	3	7
Chemo sensorial complain		
Flavors impairment	35	81.4
Taste impairment	10	23.3

Patients were seen 5.8 ± 3.2 months and 11 ± 3.7 months after COVID-19 infection, respectively, at the first and the second (after OT) visit. Twenty-eight patients received a COVID-19 related treatment (of which 6 and 2 took, respectively, oral and nasal corticosteroids from 1 to 3 weeks). Among people who had a medical history of self-immune diseases, two had Crohn's disease, and one had ankylosing spondylitis. Some had a medical history of neurological diseases, two had epilepsy under specific medications, and one had a stroke during childhood with no sequelae. Nasofibrosopies found no obstructive pathologies in the olfactory cleft.

On average, patients lost weight between the two visits before and after OT, going from 69.8 ± 13.3 kg to 66.7 ± 20.1 kg; however, the weight reduction was not statistically significant ($Z = -0.88$, $p = 0.378$). VAS Subjective olfactory recovery significantly increased from $34.6 \pm 26.5\%$ to $57.9 \pm 31.1\%$ ($Z = -4.71$, $p < 0.001$). A slight, but not significant, decrease from 37 to 32 patients (74.4%) of chemosensorial complaints was reported after OT ($p = 0.125$), with 30 (69.8%) and 5 (11.6%) patients who still suffered from flavors and/or taste loss after the OT.

3.2. Olfactory Training Results

3.2.1. Compliance

Even if seen after 6 months, patients only performed 14.5 ± 9 weeks (~3.5 months) of OT on average, missing 0.8 ± 1 entire day per week and 3 ± 3 sessions per week. Patients most often reported forgetting to do the training, slowing down the use of the kit due to despondency or not finding the time to do the (short) rehabilitation sessions. The average compliance ratio was $53 \pm 33\%$, ranging from 4% to 110% (for people that completed more than 24 weeks). There was no significant correlation between OT compliance and TDI evolution or subjective olfaction evaluation recovery—VAS or improvements in quality of life (all $ps > 0.101$).

3.2.2. TDI

There was a significant improvement in the mean TDI score ($Z = -4.71$, $p < 0.001$), which increased from $24.7 (\pm 8.9)$ before the OT to $30.9 (\pm 9.8)$ after the OT. A significant change in the number of participants categorized as anosmic, hyposmic and normosmic before and after the training was found ($\text{Chi}^2 = 25.7$, $p < 0.001$). Specifically, the number of anosmic participants decreased from 10 (23.3%) to 5 (11.6%); the number of hyposmic decreased from 22 (51.2%) to 11 (25.6%); and the number of normosmic participants increased from 11 (25.6%) to 27 (62.8%). These results are graphically reported in Figure 1.

As compliance to the OT protocol was not ideal for several participants, and most OT-validated protocols suggest a minimum of 8 weeks training duration [15], we compared the TDI scores of patients who completed less than 2 months ($n = 18$) of OT to those who completed more than 2 months ($n = 25$). We observed a better, but not significant ($p = 0.089$), TDI score improvement in patients who completed more than 2 months of OT, respectively, 4 ± 5 ($n = 18$) vs. 7.6 ± 7.5 ($n = 25$). Moreover, T (4.2 ± 4.4) was the most improved subdimension compared to I (1.9 ± 2.6) and D (1.5 ± 3.2).

The T and I scores significantly improved after the OT (from 4.9 ± 3.9 to 8.7 ± 5.2 , $Z = -4.67$, $p < 0.001$; and from 9.4 ± 4.1 to 11.0 ± 3.4 , $Z = -3.60$, $p < 0.001$, respectively). No significant evolution of the D score was observed (from 10.4 ± 3.0 to 11.2 ± 3.3 , $Z = -1.60$, $p = 0.110$). The improvement in T was significantly large than the improvement in D ($Z = -4.1$, $p < 0.001$) and I ($Z = -2.7$, $p = 0.007$). T Improvement was significantly correlated with subjective recovery evaluation (VAS, $p = 0.039$).

Concerning the evolution of the number of participants that reached the norms for T, D and I (based on normative data divided by sex and age), a significant increase in normalized value was found only for the T (McNemar test, $p < 0.001$) and not for the D (McNemar test, $p = 0.774$) or the I (McNemar test, $p = 0.388$). Based on age- and sex-normalized values, the number of participants who had normal T, D and I before and after the OT are presented

in Figure 2. No clinical, medical history, treatment or compliance predictive value was significantly correlated to better psychophysical tests results.



Figure 1. The evolution of individual TDI scores (from the SST) before and after olfactory training (OT). Colored parts cover anosmic (red), hyposmic (yellow) or normosmic (green) patients according to TDI normative values [20]. Oblique lines represent a patient anosmic (red), hyposmic (yellow) or normosmic (green) subject evolution according to post OT olfactory evaluation. Solid, dashed or pointed lines represent, respectively, patients who did not change category, changed to the upper category or changed from the anosmic to normosmic category.

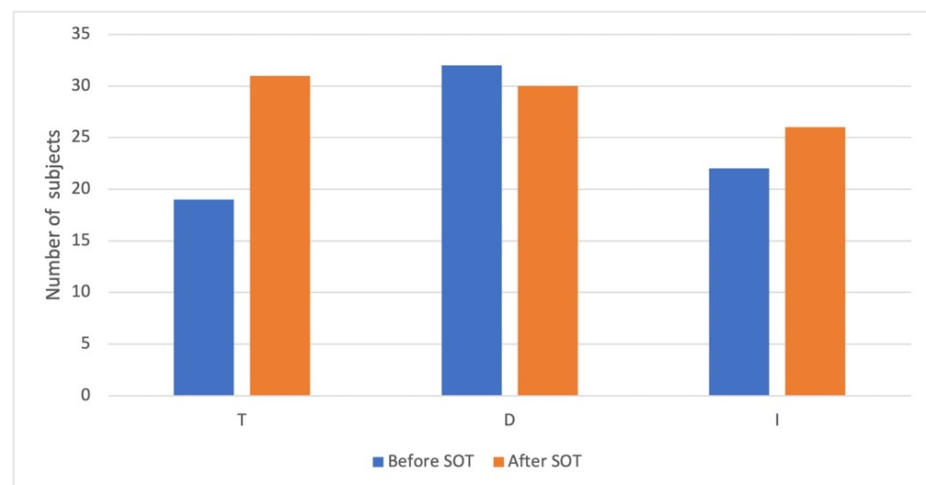


Figure 2. T, D and I before and after the olfactory training based on age- and sex-normalized values.

3.2.3. Qualitative Dysosmia

The number of participants reporting the presence of parosmia increased significantly from 8 (18.6%) to 27 (62.8%) after the OT (McNemar test, $p < 0.001$), with only one participant (2%) that fully recovered after the OT and 20 participants (46.5%) that developed parosmia after the OT. At the end of the OT, participants presenting parosmia showed lower identification scores ($U = 122, p = 0.018$). Patients with parosmia were significantly less likely to lose weight ($Z = -2.4; p = 0.013$). No significant difference in the number of participants reporting phantosmia was found (nine participants (20.9%) before the OT and 12 (27.9%) after the OT, $p = 0.581$; eight subjects (18.6%) developed phantosmia after the OT, and 5 (11.6%) recovered after the OT). No predictive factor was significantly associated with qualitative dysosmia evolution.

3.3. Quality of Life

The results of the SF36 and the Short-QOD-NS questionnaires are reported in Table 2. Concerning the SF36, significant improvements after the OT were obtained in the subdomains assessing physical functioning ($p = 0.009$), social functioning ($p = 0.013$), emotional role ($p = 0.049$), vitality ($p = 0.023$) and general health perception ($p = 0.045$). For the Short-QOD-NS, significant improvements after the OT were observed for the total score ($p < 0.001$) and all the subdomains, namely the social ($p = 0.001$), the food ($p = 0.036$), the anxiety ($p = 0.020$) and the annoyance ($p = 0.020$) subdomains. Short-QOD-NS improvement was significantly correlated to a TDI improvement after OT ($p = 0.008$).

Table 2. Olfactory specific (Short-QOD-NS) and general (SF-36) quality of life comparative results before and after olfactory training (OT). SD represents the standard deviation. p represents the p -value at the Wilcoxon signed-rank test. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; and *** $p < 0.001$.

Quality of Life Score	BEFORE OT		AFTER OT		p
	Mean	SD	Mean	SD	
Short-QOD-NS					
Total score	10.44	5.97	13.65	6.49	<0.001 ***
Social subdomain	4.58	2.7	5.88	2.86	0.001 **
Food subdomain	2.98	2.22	3.72	2.42	0.036 *
Anxiety subdomain	1.91	1.02	2.44	1.12	0.020 *
Annoyance subdomain	0.98	1.03	1.60	1.20	0.020 *
SF36					
Physical functioning	79.53	25.42	85.81	23.20	0.009 **
Social functioning	66.28	28.68	74.13	26.78	0.013 *
Physical role	66.28	40.42	71.51	38.80	0.407
Emotional role	55.81	41.61	64.34	42.04	0.049 *
General mental health	62.05	21.60	61.11	21.33	0.844
Vitality	44.54	24.07	51.86	21.63	0.023 *
Bodily pain	66.61	31.64	69.63	33.51	0.337
General health perception	63.63	26.09	69.56	23.22	0.045 *

4. Discussion

Persistent post-COVID olfactory loss is becoming a social issue as millions of people worldwide are affected. OT is, for the moment, the only therapeutic hope for post-COVID-19 olfactory-impaired patients who are still complaining many months after contamination, despite spontaneous olfactory recovery occurring in 40% [2] to 70% [4] of cases from 6 to 12 months. For now, only a few studies reported the OT efficiency in post-COVID-19

PPVOD. This study reports an olfactory recovery in post-COVID-19 PPVOD patients who performed ~3.5 months of OT. That olfactory recovery was significant as the SST MCID increased by more than 6 points [17] on average. Interestingly, we observed more than a doubled normosmic patients' ratio after OT, going from 11 (25.6%) to 27 (62.6%).

We reported only a T significant improvement and normalization after OT, followed by non-significant I improvement and D worsening. This is the exact opposite of spontaneous post-COVID-19 olfactory recovery study results [30–32] who reported an I improvement followed by a D and, finally, a slight T improvement. A small or non-significant increasing of T was underlined by Niklassen [31], Bordin [30] and colleagues, respectively, after 4 and 6 months of spontaneous recovery. We previously confirmed these results [8] reporting that T was the most decreased olfaction subdimension as measured in a cohort of patients around 6 months after a post-COVID-19 PPVOD.

As suggested by Iannuzzi et al. [33], spontaneous recovery in the first two months [34] could be dedicated to a significant T progression, which may correspond to early olfactory neurons and sustentacular regeneration occurring around 2 to 4 weeks in an inflammatory environment [35]. Afterward, T does not change as reported subjectively [36,37] and psychophysically [6,38] by many authors. Moreover, TDI scores seemed to better improve in patients that performed the training for more than 2 months, compared to patients with lower adherence.

The T subdimension appeared to improve the most in compliant patients, supporting the previous discussion. Thus, there is no other potential explanation to date that could validate a spontaneous T increase after 6 months on average with persistent post-COVID-19 olfactory loss, other than an OT effect. We did not use a control group (i.e., without any OT) due to the major ethical concerns, especially in this post-COVID-19 care-seeking population, and thus we can wonder if spontaneous recovery could have produced the same results.

Based on complete psychophysical evaluation, our normosmic population recovery proportions share some similarities to previously published cohorts who reported spontaneous recovery in 63% [7] to 73.5% [39] on average one year after the infection. Arnaud et al. [7] reported a spontaneous olfactory recovery TDI score of ~30 (as our post-OT mean TDI) 18 months after COVID-19 infection but was not peer-reviewed.

Specific to COVID-19, OT results were only reported with complete SST results in Le bon et al. [40] study that compared 10 weeks of OT with ($n = 9$) or without ($n = 18$) a 10 days oral corticosteroids course. In this study, there was no significant olfactory recovery in the OT alone group but report two nonhomogeneous groups and poor compliance for 31% of patients. Olfactory subdimensions (T, D and I) specific recoveries were not reported by authors [40].

In COVID-19 PPVOD, OT alone was reported as significantly improving olfaction recovery only in other steroids efficiency evaluations studies but never again with a complete SST evaluation [41,42]. However, it is recommended [15] to integrate T, D and I studies in olfactory evaluation. Indeed, OT effect on T, D and I in case of PPVOD is still unclear. Hummel firstly described a clear T increasing effect [17] of OT. So, according to our results, Oleszkiewicz et al. [26] reported a significant increasing effect on T and I in OT efficiency on post-infectious ($n = 57$) and idiopathic ($n = 51$) olfactory long-lasting dysfunctions.

T-recovery could be explained by a peripheral regenerative [43] effect of OT with a regrowth of olfactory neurons, increase in olfactory receptor expression or a higher specific affinity for those existing as Hummel et al. [44] explained observing an improvement of electro-olfactogram after OT; and I-recovery (with D-recovery) by a more central processing allowing an olfaction dedicated area connectivity reorganization [24,45] and increase in olfactory bulbs [46]. More recently, Sorokowska et al. [25] reported, in a meta-analysis ($n > 879$), a large and significant post-OT increase both on D and I. However, they [25] also mentioned a small to moderate effect on T, which is in contradiction with our results despite that we used the same PEA threshold in both visits. According to these studies [17,25,26], in a PPVOD situation, we report an expected significant T-recovery compared to an insufficient I and D-recovery, with the last two typically being correlated to higher olfactory functions.

As potential neurological outcomes of COVID-19 PPVOD are becoming increasingly discussed in the literature [47–49], it could be an explanation for this lack of significant I-normalization and D-improvement. Moreover, the D is the only subdimension that did not significantly improve, while it is well documented that the olfactory-hippocampal network is actively involved during discrimination learning and OT [50]. Discrimination and identification tasks are closely related to cognition and specifically to executive functions, semantic task and episodic memory [51].

These cognitive functions might be affected by hypometabolism and dysfunction of many parts of secondary olfactory cortex areas or areas connected to them as reported in an 18FDG PET study [52] on COVID-19 PPVOD, such as the bilateral orbito-frontal cortex, cingulate gyrus, thalamus, hippocampic or parahippocampic gyri. These cognitive and semantic isolated impaired areas could be part of a more global connectivity structure impairment suggested in a tractography study, which is the inferior longitudinal fasciculus [53].

Moreover, magnetic resonance imaging morphological (and functional) modifications of many of these cortical areas, especially the gray matter volume of the cingulate gyrus and hippocampus [54], are reported to be correlated to COVID-19 persistent (≥ 3 months) smell loss and could be the mark of long-lasting damage to dedicated olfactory areas. Currently, there is still some doubt regarding the etiology of the central abnormalities observed as they are not proven to be the cause or the consequences of persistent olfactory loss; however, the link between D and I impairment and impaired olfactory brain areas is becoming increasingly obvious. The central involvement in post-COVID-19 persistent olfactory loss may suggest a therapeutic approach consisting of the use of cognition and semantic training that could be mediated by a speech therapist. This should be evaluated in the future.

In our study, 6 months after first evaluation, parosmia were multiplied by 3. Parosmia physiology is complex and poorly understood. It appears to be an olfactory epithelium regeneration side effect spontaneously emerging in 18% [8] to 43% [3,7] of COVID-19 PPVOD patients. Peripheral origin is supported by an abnormal neuronal regrowth, including bad proximity neuron contacts in a hypotrophic olfactory bulb environment [55]. Parosmia annoyance is not systematically correlated with olfactory function as it sometimes occurs after a total olfactory recovery in 2% [here] to 20% of cases [3]. Parosmia central origin is supported by gray matter alterations [56] and olfactory cortex hypometabolism [57].

Thus, the increasing parosmic patient's ratio could be linked to peripheral regeneration induced by OT, as suggested by the significant T increase. In contrast, the persistence of this symptom could be correlated to a lack of central processing suggested by the lack of I recovery. Widely, the fact that D and I did not normalize could support a central involvement explanation for persistent post-COVID-19 olfactory loss.

Moreover, we found that parosmic patients did not lose weight, unlike non-parosmic patients. Olfaction disorder is a well-known state correlated with abnormal human control of food intake portion size, decreased reward system signals and thus satiety [58]. This study supports this effect as olfactory recovery seems to be associated with a slight but not significant loss of weight. However, in the case of weight gain during the anosmic period, when parosmia occurred, this could prevent weight loss and increase a potential metabolic risk factor associated with salt and sugar intake, which increased in nearly 30% of COVID-19 patients, especially in cases of anosmia [59].

Smell loss causes a well-known significant QoL worsening [15,60]. The benefit of such a OT in COVID 19 PPVOD is still unknown; however, we previously reported an alteration of Short-QOD-NS [8]. In this study, we reported that olfactory recovery, potentially facilitated by OT, not only induced significant improvement of Short-QOD-NS but also general QoL through SF-36 results. All Short-QOD-NS sub-scores were significantly improved but mainly one score related to social relationships. After a long olfactory deprivation, patients become used to it and develop strategies to cope with parosmia, such as avoiding tasting food or not smelling smoke.

These behaviors generate anxiety, and patients suffer from social network reduction. Moreover, loneliness contributes to the 30% increase in depression and suicide in this specific population [61]. The emotional role and vitality SF-36 sub-domain improvements (Table 2) are consistent with the fact that olfaction is more than simply a food sense and is also a channel for social, sexual and emotional communication. Healing from an olfactory loss appears to improve the general mental state of patients. Smeets et al. [60] previously reported that all SF-36 subdimensions that improved in our study, except for general mental health, were significantly impaired in cases of severe dysosmia underlining the specific effect of OT on dysosmia-related general QoL.

We did not report any psychophysical taste evaluation even if, after 6 months, almost all patients no longer complained about it. Moreover, the small sample size reduced the study strength. Therefore, our SST subdimension OT result singularity must be confirmed with larger cohorts of patients.

5. Conclusions

Delayed olfaction recovery after a post-COVID-19 OT was here characterized by an increase in the psychophysical complete score (TDI) but only and significantly due to olfaction threshold normalization. These results are unusual compared to previously published post-COVID-19 olfaction spontaneous recovery studies where mainly I and D were improved. Futures studies are required on identification improvement strategies as impairment reflects a central olfactory signal misprocessing underlined here by increased parosmia.

Author Contributions: C.V., M.P., L.-É.D. and A.G. contributed to the conceptualization. C.V., L.-É.D., M.P., É.C., A.P. and A.G. contributed to the data curation and investigation. C.V. wrote the original draft. C.V., M.P., V.M. and A.G. contributed to the validation. V.M. contributed to the methodology and visualization. C.V., L.-É.D., É.C., A.P., G.D., D.C., É.D., K.R., F.A.-G., C.S., N.G., P.R., L.C., V.M. and A.G. reviewed and edited the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Institutional Review Board of the Nice University Hospital (CNIL number: 412). It is part of a large work registered under a ClinicalTrials.gov number (ID: NCT04799977). Patients were informed of their inclusion in this study and could decline their participation or withdraw consent. Data were anonymized before the analyses.

Informed Consent Statement: Informed and written consent was obtained from all individual participants included in the study. Patients signed informed consent regarding publishing their data.

Data Availability Statement: The data reported are part of an ongoing registration program. De-identified participant data are not available for legal and ethical reasons. Anonymized data will be made available for research purposes, upon request.

Acknowledgments: The authors want to thank PAYAN BERTRAND perfumery society (28 Av. Jean XXIII, 06130 Grasse, France) who graciously manufactured the olfaction training kits given to each patient in this study. We especially thank Laure Saint-Lary (Research Manager) and Aude Galouye (Perfumer) for their involvement in this project.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Riestra-Ayora, J.; Yanes-Diaz, J.; Esteban-Sanchez, J.; Vaduva, C.; Molina-Quiros, C.; Larran-Jimenez, A.; Martin-Sanz, E. Long-Term Follow-up of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19: 6 Months Case—Control Study of Health Workers. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* **2021**, *278*, 4831–4837. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Lucidi, D.; Molinari, G.; Silvestri, M.; De Corso, E.; Guaraldi, G.; Mussini, C.; Presutti, L.; Fernandez, I.J. Patient-Reported Olfactory Recovery after SARS-CoV-2 Infection: A 6-Month Follow-Up Study. *Int. Forum Allergy Rhinol.* **2021**, *11*, 1249–1252. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Hopkins, C.; Surda, P.; Vaira, L.A.; Lechien, J.R.; Safarian, M.; Saussez, S.; Kumar, N. Six Month Follow-Up of Self-Reported Loss of Smell during the COVID-19 Pandemic. *Rhinol. J.* **2021**, *59*, 26–31. [[CrossRef](#)]




4. Boscolo-Rizzo, P.; Guida, F.; Polesel, J.; Marcuzzo, A.V.; Antonucci, P.; Capriotti, V.; Sacchet, E.; Cragnolini, F.; D'Alessandro, A.; Zanelli, E.; et al. Self-Reported Smell and Taste Recovery in Coronavirus Disease 2019 Patients: A One-Year Prospective Study. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* **2022**, *279*, 515–520. [[CrossRef](#)]
5. Lechien, J.R.; Chiesa-Estomba, C.M.; Beckers, E.; Mustin, V.; Ducarme, M.; Journe, F.; Marchant, A.; Jouffe, L.; Barillari, M.R.; Cammaroto, G.; et al. Prevalence and 6-Month Recovery of Olfactory Dysfunction: A Multicentre Study of 1363 COVID-19 Patients. *J. Intern. Med.* **2021**, *290*, 451–461. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Petrocelli, M.; Cutrupi, S.; Salzano, G.; Maglitto, F.; Salzano, F.A.; Lechien, J.R.; Saussez, S.; Boscolo-Rizzo, P.; De Riu, G.; Vaira, L.A. Six-Month Smell and Taste Recovery Rates in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Prospective Psychophysical Study. *J. Laryngol. Otol.* **2021**, *135*, 436–441. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Arnaud, T.; Evelina, T.; Mats, J.O.; Nina, G.-N.; Sebastian, H.; Charlotte, T.; Johan, N.L. High Prevalence of Olfactory Disorders 18 Months after Contracting COVID-19. *medRxiv* **2022**. [[CrossRef](#)]
8. Vandersteen, C.; Payne, M.; Dumas, L.-E.; Metelkina-Fernandez, V.; Plonka, A.; Chirio, D.; Demonchy, E.; Risso, K.; Askenazy-Gittard, F.; Guevara, N.; et al. Persistent Olfactory Complaints after COVID-19: A New Interpretation of the Psychophysical Olfactory Scores. *Rhinol. Online* **2021**, *4*, 66–72. [[CrossRef](#)]
9. Aschenbrenner, K.; Hummel, C.; Teszmer, K.; Krone, F.; Ishimaru, T.; Seo, H.-S.; Hummel, T. The Influence of Olfactory Loss on Dietary Behaviors. *Laryngoscope* **2008**, *118*, 135–144. [[CrossRef](#)]
10. Valsamidis, K.; Printza, A.; Constantinidis, J.; Triaridis, S. The Impact of Olfactory Dysfunction on the Psychological Status and Quality of Life of Patients with Nasal Obstruction and Septal Deviation. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* **2020**, *24*, e237–e246. [[CrossRef](#)]
11. Hur, K.; Choi, J.S.; Zheng, M.; Shen, J.; Wrobel, B. Association of Alterations in Smell and Taste with Depression in Older Adults. *Laryngoscope Investig. Otolaryngol.* **2018**, *3*, 94–99. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Croy, I.; Nordin, S.; Hummel, T. Olfactory Disorders and Quality of Life-An Updated Review. *Chem. Senses* **2014**, *39*, 185–194. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Nordin, S. Sensory Perception of Food and Ageing. In *Food for the Ageing Population*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2009; pp. 73–94. ISBN 9781845691936.
14. Pence, T.S.; Reiter, E.R.; DiNardo, L.J.; Costanzo, R.M. Risk Factors for Hazardous Events in Olfactory-Impaired Patients. *JAMA Otolaryngol. Neck Surg.* **2014**, *140*, 951. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Hummel, T.; Whitcroft, K.L.; Andrews, P.; Altundag, A.; Cinghi, C.; Costanzo, R.M.; Damm, M.; Frasnelli, J.; Gudziol, H.; Gupta, N.; et al. Position Paper on Olfactory Dysfunction. *Rhinol. J.* **2017**, *54*, 1–30. [[CrossRef](#)]
16. Webster, K.E.; O'Byrne, L.; MacKeith, S.; Philpott, C.; Hopkins, C.; Burton, M.J. Interventions for the Prevention of Persistent Post-COVID-19 Olfactory Dysfunction. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2021**, *7*, CD013877. [[CrossRef](#)]
17. Hummel, T.; Rissom, K.; Reden, J.; Hähner, A.; Weidenbecher, M.; Hüttenbrink, K.-B. Effects of Olfactory Training in Patients with Olfactory Loss. *Laryngoscope* **2009**, *119*, 496–499. [[CrossRef](#)]
18. Damm, M.; Pikart, L.K.; Reimann, H.; Burkert, S.; Göktas, Ö.; Haxel, B.; Frey, S.; Charalampakis, I.; Beule, A.; Renner, B.; et al. Olfactory Training Is Helpful in Postinfectious Olfactory Loss: A Randomized, Controlled, Multicenter Study. *Laryngoscope* **2014**, *124*, 826–831. [[CrossRef](#)]
19. Kattar, N.; Do, T.M.; Unis, G.D.; Migneron, M.R.; Thomas, A.J.; McCoull, E.D. Olfactory Training for Postviral Olfactory Dysfunction: Systematic Review and Meta-Analysis. *Otolaryngol. Neck Surg.* **2021**, *164*, 244–254. [[CrossRef](#)]
20. Oleszkiewicz, A.; Schriever, V.A.; Croy, I.; Hähner, A.; Hummel, T. Updated Sniffin' Sticks Normative Data Based on an Extended Sample of 9139 Subjects. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* **2019**, *276*, 719–728. [[CrossRef](#)]
21. Leclercq, C.; Chiesa-Estomba, C.M.; Horoi, M.; Le Bon, S.D.; Hans, S.; Distinguin, L.; Chekkoury-Idrissi, Y.; Circiu, M.P.; Khalife, M.; Saussez, S.; et al. Validity and Reliability of the French Short Version of the Questionnaire of Olfactory Disorders-Negative Statements (SQOD-NS). *Ear Nose Throat J.* **2021**, 014556132110320. [[CrossRef](#)]
22. Leplège, A.; Ecosse, E.; Coste, J.; Pouchot, J.; Perneger, T. *Le Questionnaire MOS SF-36: Manuel de l'utilisateur et Guide d'interprétation Des Scores*; Editions ESTEM: Paris, France, 2001; ISBN 2843711185/9782843711183.
23. Hummel, T.; Sekinger, B.; Wolf, S.R.; Pauli, E.; Kobal, G. 'Sniffin' Sticks': Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odour Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem. Senses* **1997**, *22*, 39–52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Kollndorfer, K.; Fischmeister, F.P.S.; Kowalczyk, K.; Hoche, E.; Mueller, C.A.; Trattinig, S.; Schöpf, V. Olfactory Training Induces Changes in Regional Functional Connectivity in Patients with Long-Term Smell Loss. *NeuroImage Clin.* **2015**, *9*, 401–410. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Sorokowska, A.; Drechsler, E.; Karwowski, M.; Hummel, T. Effects of Olfactory Training: A Meta-Analysis. *Rhinol. J.* **2017**, *55*, 17–26. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Oleszkiewicz, A.; Hanf, S.; Whitcroft, K.L.; Haehner, A.; Hummel, T. Examination of Olfactory Training Effectiveness in Relation to Its Complexity and the Cause of Olfactory Loss. *Laryngoscope* **2018**, *128*, 1518–1522. [[CrossRef](#)]
27. Simopoulos, E.; Katotomichelakis, M.; Gouveris, H.; Tripsianis, G.; Livaditis, M.; Danielides, V. Olfaction-Associated Quality of Life in Chronic Rhinosinusitis: Adaptation and Validation of an Olfaction-Specific Questionnaire. *Laryngoscope* **2012**, *122*, 1450–1454. [[CrossRef](#)]
28. Mattos, J.L.; Edwards, C.; Schlosser, R.J.; Hyer, M.; Mace, J.C.; Smith, T.L.; Soler, Z.M. A Brief Version of the Questionnaire of Olfactory Disorders in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* **2019**, *9*, 1144–1150. [[CrossRef](#)]

29. Perneger, T.V.; Leplège, A.; Etter, J.-F.; Rougemont, A. Validation of a French-Language Version of the MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) in Young Healthy Adults. *J. Clin. Epidemiol.* **1995**, *48*, 1051–1060. [[CrossRef](#)]
30. Bordin, A.; Mucignat-Caretta, C.; Gaudio, P.; Pendolino, A.L.; Leoni, D.; Scarpa, B.; Andrews, P.J.; Cattelan, A.M.; Antonini, A.; Nicolai, P.; et al. Comparison of Self-reported Symptoms and Psychophysical Tests in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Subjects Experiencing Long-Term Olfactory Dysfunction: A 6-Month Follow-Up Study. *Int. Forum Allergy Rhinol.* **2021**, *11*, 1592–1595. [[CrossRef](#)]
31. Niklassen, A.S.; Draf, J.; Huart, C.; Hintschich, C.; Bocksberger, S.; Trecca, E.M.C.; Klimek, L.; Le Bon, S.D.; Altundag, A.; Hummel, T. COVID-19: Recovery from Chemosensory Dysfunction. A Multicentre Study on Smell and Taste. *Laryngoscope* **2021**, *131*, 1095–1100. [[CrossRef](#)]
32. Boscolo-Rizzo, P.; Hummel, T.; Hopkins, C.; Dibattista, M.; Menini, A.; Spinato, G.; Fabbris, C.; Emanuelli, E.; D'Alessandro, A.; Marzolino, R.; et al. High Prevalence of Long-Term Olfactory, Gustatory, and Chemesthesis Dysfunction in Post-COVID-19 Patients: A Matched Case-Control Study with One-Year Follow-Up Using a Comprehensive Psychophysical Evaluation. *Rhinol. J.* **2021**, *59*, 517–527. [[CrossRef](#)]
33. Iannuzzi, L.; Salzo, A.E.; Angarano, G.; Palmieri, V.O.; Portincasa, P.; Saracino, A.; Gelardi, M.; Dibattista, M.; Quaranta, N. Gaining Back What Is Lost: Recovering the Sense of Smell in Mild to Moderate Patients after COVID-19. *Chem. Senses* **2020**, *45*, 875–881. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Jafar, A.; Lasso, A.; Shorr, R.; Hutton, B.; Kilty, S. Olfactory Recovery Following Infection with COVID-19: A Systematic Review. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0259321. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. de Melo, G.D.; Lazarini, F.; Levallois, S.; Hautefort, C.; Michel, V.; Larrous, F.; Verillaud, B.; Aparicio, C.; Wagner, S.; Gheusi, G.; et al. COVID-19-Related Anosmia Is Associated with Viral Persistence and Inflammation in Human Olfactory Epithelium and Brain Infection in Hamsters. *Sci. Transl. Med.* **2021**, *13*, eabf8396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Ferreli, F.; Gaino, F.; Russo, E.; Di Bari, M.; Rossi, V.; De Virgilio, A.; Di Stadio, A.; Spriano, G.; Mercante, G. Long-Term Olfactory Dysfunction in COVID-19 Patients: 18-Month Follow-Up Study. *Int. Forum Allergy Rhinol.* **2022**, *5*, 1–3. [[CrossRef](#)]
37. Hopkins, C.; Surda, P.; Whitehead, E.; Kumar, B.N. Early Recovery Following New Onset Anosmia during the COVID-19 Pandemic—An Observational Cohort Study. *J. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* **2020**, *49*, 26. [[CrossRef](#)]
38. Vaira, L.A.; Hopkins, C.; Petrocelli, M.; Lechien, J.R.; Chiesa-Estomba, C.M.; Salzano, G.; Cucurullo, M.; Salzano, F.A.; Saussez, S.; Boscolo-Rizzo, P.; et al. Smell and Taste Recovery in Coronavirus Disease 2019 Patients: A 60-Day Objective and Prospective Study. *J. Laryngol. Otol.* **2020**, *134*, 703–709. [[CrossRef](#)]
39. Vaira, L.A.; Salzano, G.; Le Bon, S.D.; Maglio, A.; Petrocelli, M.; Steffens, Y.; Ligas, E.; Maglitter, F.; Lechien, J.R.; Saussez, S.; et al. Prevalence of Persistent Olfactory Disorders in Patients with COVID-19: A Psychophysical Case-Control Study with 1-Year Follow-Up. *Otolaryngol. Neck Surg.* **2021**, *23*, 019459982110615. [[CrossRef](#)]
40. Le Bon, S.-D.; Konopnicki, D.; Pisarski, N.; Prunier, L.; Lechien, J.R.; Horoi, M. Efficacy and Safety of Oral Corticosteroids and Olfactory Training in the Management of COVID-19-Related Loss of Smell. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* **2021**, *278*, 3113–3117. [[CrossRef](#)]
41. Saussez, S.; Vaira, L.A.; Chiesa-Estomba, C.M.; Le Bon, S.D.; Horoi, M.; Deiana, G.; Petrocelli, M.; Boelpaep, P.; Salzano, G.; Khalife, M.; et al. Short-Term Efficacy and Safety of Oral and Nasal Corticosteroids in COVID-19 Patients with Olfactory Dysfunction: A European Multicenter Study. *Pathogens* **2021**, *10*, 698. [[CrossRef](#)]
42. Abdelalim, A.A.; Mohamady, A.A.; Elsayed, R.A.; Elawady, M.A.; Ghallab, A.F. Corticosteroid Nasal Spray for Recovery of Smell Sensation in COVID-19 Patients: A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Otolaryngol.* **2021**, *42*, 102884. [[CrossRef](#)]
43. Ojha, P.; Dixit, A. Olfactory Training for Olfactory Dysfunction in COVID-19: A Promising Mitigation amidst Looming Neurocognitive Sequelae of the Pandemic. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **2022**, *49*, 462–473. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Hummel, T.; Stupka, G.; Haehner, A.; Poletti, S.C. Olfactory Training Changes Electrophysiological Responses at the Level of the Olfactory Epithelium. *Rhinology* **2018**, *56*, 330–335. [[CrossRef](#)]
45. Kollndorfer, K.; Kowalczyk, K.; Hoche, E.; Mueller, C.A.; Pollak, M.; Trattnig, S.; Schöpf, V. Recovery of Olfactory Function Induces Neuroplasticity Effects in Patients with Smell Loss. *Neural Plast.* **2014**, *2014*, 1–7. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Negoias, S.; Pietsch, K.; Hummel, T. Changes in Olfactory Bulb Volume Following Lateralized Olfactory Training. *Brain Imaging Behav.* **2017**, *11*, 998–1005. [[CrossRef](#)]
47. McAlpine, L.S.; Fesharaki-Zadeh, A.; Spudich, S. Coronavirus Disease 2019 and Neurodegenerative Disease: What Will the Future Bring? *Curr. Opin. Psychiatry* **2021**, *34*, 177–185. [[CrossRef](#)]
48. Erausquin, G.A.; Snyder, H.; Carrillo, M.; Hosseini, A.A.; Brugha, T.S.; Seshadri, S. The Chronic Neuropsychiatric Sequelae of COVID-19: The Need for a Prospective Study of Viral Impact on Brain Functioning. *Alzheimer's Dement.* **2021**, *17*, 1056–1065. [[CrossRef](#)]
49. Heneka, M.T.; Golenbock, D.; Latz, E.; Morgan, D.; Brown, R. Immediate and Long-Term Consequences of COVID-19 Infections for the Development of Neurological Disease. *Alzheimers. Res. Ther.* **2020**, *12*, 69. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Martin, C.; Beshel, J.; Kay, L.M. An Olfacto-Hippocampal Network Is Dynamically Involved in Odor-Discrimination Learning. *J. Neurophysiol.* **2007**, *98*, 2196–2205. [[CrossRef](#)]
51. Hedner, M.; Larsson, M.; Arnold, N.; Zucco, G.M.; Hummel, T. Cognitive Factors in Odor Detection, Odor Discrimination, and Odor Identification Tasks. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* **2010**, *32*, 1062–1067. [[CrossRef](#)]

52. Karimi-Galougahi, M.; Yousefi-Koma, A.; Bakhshayeshkaram, M.; Raad, N.; Haseli, S. 18FDG PET/CT Scan Reveals Hypoactive Orbitofrontal Cortex in Anosmia of COVID-19. *Acad. Radiol.* **2020**, *27*, 1042–1043. [[CrossRef](#)]
53. Donegani, M.I.; Miceli, A.; Pardini, M.; Bauckneht, M.; Chiola, S.; Pennone, M.; Marini, C.; Massa, F.; Raffa, S.; Ferrarazzo, G.; et al. Brain Metabolic Correlates of Persistent Olfactory Dysfunction after SARS-CoV2 Infection. *Biomedicines* **2021**, *9*, 287. [[CrossRef](#)]
54. Lu, Y.; Li, X.; Geng, D.; Mei, N.; Wu, P.-Y.; Huang, C.-C.; Jia, T.; Zhao, Y.; Wang, D.; Xiao, A.; et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients—An MRI-Based 3-Month Follow-Up Study. *EClinicalMedicine* **2020**, *25*, 100484. [[CrossRef](#)]
55. Parker, J.K.; Kelly, C.E.; Gane, S.B. Molecular Mechanism of Parosmia. *medRxiv* **2021**. [[CrossRef](#)]
56. Bitter, T.; Siebert, F.; Gudziol, H.; Burmeister, H.P.; Mentzel, H.-J.; Hummel, T.; Gaser, C.; Guntinas-Lichius, O. Gray Matter Alterations in Parosmia. *Neuroscience* **2011**, *177*, 177–182. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Iannilli, E.; Leopold, D.A.; Hornung, D.E.; Hummel, T. Advances in Understanding Parosmia: An FMRI Study. *ORL* **2019**, *81*, 185–192. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Meunier, N.; Briand, L.; Jacquin-Piques, A.; Brondel, L.; Pénicaud, L. COVID 19-Induced Smell and Taste Impairments: Putative Impact on Physiology. *Front. Physiol.* **2021**, *11*, 1–12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Vandersteen, C.; Payne, M.; Dumas, L.É.; Plonka, A.; D’Andréa, G.; Chirio, D.; Demonchy, É.; Risso, K.; Robert, P.; Fernandez, X.; et al. What about Using Sniffin’ Sticks 12 Items Test to Screen Post-COVID-19 Olfactory Disorders? *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* **2022**, *279*, 3477–3484. [[CrossRef](#)]
60. Smeets, M.A.M.; Veldhuizen, M.G.; Galle, S.; Gouweloos, J.; de Haan, A.-M.M.J.A.; Vernooij, J.; Visscher, F.; Kroeze, J.H.A. Sense of Smell Disorder and Health-Related Quality of Life. *Rehabil. Psychol.* **2009**, *54*, 404–412. [[CrossRef](#)]
61. Yom-Tov, E.; Lekkas, D.; Jacobson, N.C. Association of COVID19-Induced Anosmia and Ageusia with Depression and Suicidal Ideation. *J. Affect. Disord. Rep.* **2021**, *5*, 100156. [[CrossRef](#)]

Article

Correlations between Persistent Olfactory and Semantic Memory Disorders after SARS-CoV-2 Infection

Julie Fiorentino ^{1,2,*}, Magali Payne ^{1,2}, Elisa Cancian ³, Alexandra Plonka ^{1,2,4}, Louise-Émilie Dumas ^{2,5}, David Chirio ⁶, Élisabeth Demonchy ⁶, Karine Risso ⁶, Florence Askenazy-Gittard ^{2,5}, Nicolas Guevara ⁴, Laurent Castillo ⁴, Philippe Robert ^{1,2}, Valeria Manera ^{1,2}, Clair Vandersteen ^{2,3} and Auriane Gros ^{1,2}

- ¹ Département d'Orthophonie de Nice, Faculté de Médecine de Nice, 06107 Nice, France; magalipayne04@gmail.com (M.P.); alexandra.plonka@outlook.com (A.P.); phil.robert15@orange.fr (P.R.); valeria.manera@univ-cotedazur.fr (V.M.); auriane.gros@univ-cotedazur.fr (A.G.)
- ² Laboratoire CoBTeK, Institut Claude Pompidou, Université Côte d'Azur, 06100 Nice, France; dumas.le@pediatrie-chulenal-nice.fr (L.-É.D.); askenazy.f@pediatrie-chulenal-nice.fr (F.A.-G.); vandersteen.c@chu-nice.fr (C.V.)
- ³ Institut Universitaire de la Face et du Cou, Centre Hospitalier Universitaire, Université Côte d'Azur, 06100 Nice, France; cancian.e@chu-nice.fr
- ⁴ Institut NeuroMod, Université Côté d'Azur, 06902 Sophia-Antipolis, France; guevara.n@chu-nice.fr (N.G.); castillo.l@chu-nice.fr (L.C.)
- ⁵ Hôpitaux Pédiatriques de Nice CHU-LENVAL, 57 Avenue de la Californie, Centre Hospitalier Universitaire, Université Côte d'Azur, 06200 Nice, France
- ⁶ Département de Médecine Infectiologique, Hôpital de l'Archet, 151 Route de Saint-Antoine, Centre Hospitalier Universitaire, Université Côte d'Azur, 06200 Nice, France; chirio.d@chu-nice.fr (D.C.); demonchy.e@chu-nice.fr (É.D.); risso.k@chu-nice.fr (K.R.)
- * Correspondence: juliefiorentino6@gmail.com; Tel.: +33-674217791



Citation: Fiorentino, J.; Payne, M.; Cancian, E.; Plonka, A.; Dumas, L.-É.; Chirio, D.; Demonchy, É.; Risso, K.; Askenazy-Gittard, F.; Guevara, N.; et al. Correlations between Persistent Olfactory and Semantic Memory Disorders after SARS-CoV-2 Infection. *Brain Sci.* **2022**, *12*, 714. <https://doi.org/10.3390/brainsci12060714>

Academic Editors: Mehmet Mahmut, Laiquan Zou and Carla Masala

Received: 29 April 2022

Accepted: 27 May 2022

Published: 31 May 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: One of the main symptoms of COVID-19 is hyposmia or even anosmia. Olfactory identification is most often affected. In addition, some cognitive disorders tend to appear following the infection, particularly regarding executive functions, attention, and memory. Olfaction, and especially olfactory identification, is related to semantic memory which manages general knowledge about the world. The main objective of this study was to determine whether semantic memory is impaired in case of persistent post COVID-19 olfactory disorders. **Methods:** 84 patients (average age of 42.8 ± 13.6 years) with post COVID-19 olfactory loss were included after consulting to the ENT department. The clinical evaluation was carried out with the Pyramid and Palm Tree Test, the word-retrieval task from the Grémots, the Sniffin' Sticks Test and the Computerised Olfactory Test for the Diagnosis of Alzheimer's Disease. **Results:** Semantic memory was impaired in 20% ($n = 17$) of patients, especially in the 19–39 age-group. The olfactory threshold was only significantly correlated with the semantic memory scores. **Conclusions:** Similar to all cognitive disorders, semantic disorders can have a negative impact on quality of life if left untreated. It is essential to carry out specific assessments of post COVID-19 patients to accurately determine their disorders and to put in place the best possible rehabilitation, such as speech and language therapy, to avoid quality-of-life impairment.

Keywords: COVID-19; cognitive disorders; olfactory dysfunction; olfactory testing; semantic memory

1. Introduction

SARS-CoV-2 infection causes many symptoms, including olfactory and gustatory dysfunctions [1–3], mostly in women [1,4–6]. Acute olfactory disorders prevalence varies between 5.1% and 98% according to studies [4,5,7] but resolve spontaneously, totally, or partially, within 8 weeks for 83.2% of patients [8]. After 6 months post-infection, recovery is almost complete for 95% of patients [9]. Despite spontaneous recovery, 36.5% of patients still complain of persistent olfactory disorder after 6 months post-infection [10].

Olfaction is mediated by a complex olfactory system based on a chemo-electric transduction [11,12]. The olfaction signal begins with an odorant compound binding an odorant binding protein on a population of olfactory neurons within the olfactory epithelium overlying the medial aspects of superior turbinate and (posterior) middle turbinate and the facing septal surface. An electric signal then progresses through the 6 layers of olfactory bulb to mitral cells (2nd neuron) and afterwards (3rd neuron) to the primary olfactory cortex (piriform cortex, anterior olfactory nucleus, olfactory tubercle, anterior amygdaloid complex, entorhinal and parahippocampic cortex). Beyond that, neuronal connectivity extends to secondary cortical areas, specifically orbito-frontal and hippocampic cortex. In COVID-19, the viral membrane glycoprotein S1, facilitated by TMPRSS₂ [13], binds with ACE2 which is widely expressed on olfactory epithelium non-neuronal cells. Due to deep damages of that infected neuroepithelium, more and more reports suggest the penetration of SARS-CoV-2 into the central nervous system [14,15] through the olfactory cleft and more particularly through sustentacular and/or trans-cribriform sheath cells [13,16,17].

Olfactory loss is a consequence of many viral upper respiratory tract infections such as influenza virus, rhinoviruses or parainfluenza viruses. However, olfactory disorders seemed to be more recurrent and severe following SARS-CoV-2 infection [18]. In addition, in view of these olfactory disorders persistence as well as the presence of cognitive disorders in some patients following COVID-19, the hypothesis of an invasion of the central nervous system was raised by several authors [19].

Indeed, studies concerning COVID-19 tend to show an impaired cerebral functioning especially in regions involved in olfaction and cognitive abilities, such as the frontal cortex, the hippocampus, the amygdala, the cerebellum, and the insula [20–25]. A recent study using pre- and post-infection imaging data identified a reduction in grey matter thickness, especially in the left hemisphere, and tissue-contrast in the orbitofrontal cortex and parahippocampal gyrus, which are highly connected to the olfactory system [26]. The damage to certain brain regions as a result of SARS-CoV-2 infection seems to lead to cognitive dysfunction [20,24–30]. Indeed, the percentage of post COVID-19 patients with global cognitive impairment varies from 15 to 80% [31]. This cognitive dysfunction results in executive disorders [20,25–33], attentional disorders [20,26,28,30,32,33], memory disorders [24,27,28,30,32,33], and sometimes language disorders regarding semantic and phonological verbal fluency [25,30,32,33].

Regarding olfaction, long-lasting olfactory disorders seem to impair odor identification (OI) more than odor detection threshold (OT) and discrimination (OD) [34]. The neurological processing of olfaction involves cortical and subcortical areas and some specific structures also used in language and memory processing, such as the frontal and temporal cortex [35–37], the amygdala-hippocampal complex [38] and the insula [39]. In addition, it has been shown that olfactory identification is influenced by executive functions and semantic memory [40,41], as well as verbal episodic memory [42]. Semantic memory is a long-term memory containing general knowledge about the world such as concepts, word meanings, knowledge about objects, places, or people. It can be divided in two parts: semantic representations processing, which can be evaluated with verbal fluency and generative naming, and semantic representations themselves, which can be evaluated with matching task [43,44]. A study with brain injured people also revealed a correlation between olfactory identification skills and semantic memory skills [45]. Consequently, olfaction, language and memory are correlated [46]. Moreover, the greater impairment of OI compared to OT suggests an involvement of olfactory brain structures [47,48].

Therefore, patients suffering from long lasting post COVID-19 olfactory disorders seem to have central, cognitive and identification olfaction subdimension impairments.

Thus, the objective of this study is to investigate whether there is an impairment of semantic memory in post COVID-19 patients. If so, it seems relevant to investigate whether persistent olfactory disorders and semantic disorders are correlated. These findings would permit the identification of patients at risk of semantic disorders. In addition, it could allow

patients to receive appropriate health care, adapted to their disorders and complaints. It would also deepen our knowledge about COVID-19 neurological consequences.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Population

This monocentric study was approved by the institutional review board of the Nice University Hospital (CNIL number: 412). It is part of a large work registered under a ClinicalTrials.gov number (ID: NCT04799977). Patients had post COVID-19 persistent olfactory disorders which had motivated a consultation at the ENT department of the local University Hospital where they were recruited from November 2020 to January 2022.

Patients were mainly self-referred or referred by general practitioners or ENT colleagues. They had to be over 18 years of age, had a proven COVID-19 infection and complaining from an olfactory loss for more than 6 weeks after infection. Patients with a personal history of olfaction disorder, ENT cancer, head radiotherapy history, neurodegenerative disease, post viral (before the pandemic) olfactive history or language-related pathologies, were not included. Almost all patients report an RT-PCR-proven SARS-CoV-2 diagnosis. When they did not have an RT-PCR but only a chest-CT highly suggesting COVID infection (performed when febrile pneumonias were diagnosed in pandemic conditions), SARS-CoV-2 infections were always secondarily confirmed by serology (IgG positivity). We retrospectively extracted patients' demographic data and clinical features including medical history and nasofibrosopies results.

2.2. Semantic Assessment

Semantic memory was assessed with the word-to-word matching task from the *Pyramids and Palm Trees Test* (PPTT) [49,50]. It consists of 52 triads of written words presented on a computer. The stimulus was placed in the middle of the top of the screen, while the target (the semantically closest word) and the distractor were placed on either side of the bottom of the screen, below the stimulus. The subject had to identify the target and click on it. The analysis of the score obtained considers the age and socio-cultural level of the subject through previously published normative values [50]. The 5% cut-off score corresponds to a Z-score of -1.65 . Thus, a low score indicates an important semantic impairment.

2.3. Word Retrieval

A generative naming test was used to determine whether semantic memory itself was impacted or whether it was access to the lexical store [51]. The generative naming test used belongs to *Grémots battery: Evaluation du langage dans les pathologies neurodégénératives* [52]. It is composed of 36 colored pictures that can be divided in two lexical categories: biological and manufactured. Nouns were selected according to three linguistic criteria: frequency, syllabic length, and lexical category. Pictures were presented to the subject one after the other, and the subject was asked to name them. Subject's correct answers provided a strict and a broad score out of 36. Strict score corresponded to correct answers produced within 5 s. Broad score was calculated by the sum of correct answers produced with an arthritic disorder or phonemic paraphasias within 5 s, and correct answers produced after a delay (between 5 and 10 s) or after self-correction. Scores analysis takes the subject age as well as his socio-cultural level into account.

2.4. Olfactory Assessment

Olfactory function was assessed using two tests: *Sniffin' Sticks Test* (SST) [53,54] and *Test Olfactif informatisé pour le Diagnostic de la maladie d'Alzheimer et de l'Apathie* (TODA patent application filed on 28 September 2021) [55].

The SST is a psychophysical test validated in several European countries. It has three subtests: odor Threshold detection (T), odor Discrimination (D) and odor Identification (I) [53]. Odorants are presented in pens tips. For the first two subtests, subjects are blindfolded. The T test was measured by a forced choice task among 16 triplets of pens.

Among every triplet, one felt pen tip was impregnated with phenylethyl alcohol (PEA) diluted in an increasing concentration of solvent. The two other felt pens were impregnated with a non-odorous solvent. The three pens were presented to the subject in a random order, with the instruction (forced choice) to find the PEA pen. The D test also included 16 triplets of felt pens. Within a triplet, two pens were impregnated with the same odorant while the third was impregnated with a different odorant. By forced choice, the subject had the instruction to identify the pen with a different smell. The I test consisted in presenting the 16 felts one after the other. The subject's task was to choose from a list of 4 written proposals, the one corresponding to the identified odor. The sum of these three subtests correct answer scores gives a global olfactory score called « TDI ». A TDI score ≤ 16 indicates functional anosmia, a score between 16.25 and 30.5 indicates hyposmia and a score > 30.75 indicates normosmia [54].

Olfaction evaluation was completed with the TODA test, developed by Côte d'Azur University and Nice University Hospital, and included a 14 fragrances kit and an application recording the test and results [55]. These 14 odorants were in compact jars filled with paraffin wax. They were divided in two categories: biological (citrus, chocolate, strawberry, mint, coconut, rose, vanilla, almond, jasmine, lavender, and pear) and manufactured (wood, grass and clean). Each odorant was diluted in 4 concentrations and filled in 4 different compact jars: concentration 1 varied between 1 and 5% of olfactory raw material; concentration 2 is 10% dilution, concentration 3 is 20% dilution and concentration 4 is 40% dilution. Six scents were randomly and successively presented to the subject. First, the subject had to confirm an odorant perception with the less concentrated container (concentration 1). In case of lack of perception, higher concentrations were presented until all four were tested. If there was still a lack of perception at the fourth concentration, we presented the next odorant. When the odor was perceived, the subject had to identify it by choosing between 4 illustrations, 3 of them being semantic distractors.

Two scores were determined:

- The odor detection threshold ranges from 1 to 5. This score represented the average intensity at which the subject perceived the odor. A low score indicated a preserved odor detection ability.
- The odor identification score, out of 6. It represented the number of correctly identified fragrances. A high score indicated a preserved odor identification ability.

2.5. Statistical Analysis

To investigate correlations between olfactory abilities (TDI and TODA scores) and semantic skills (PPTT and generative naming scores), non-parametric correlations (Spearman rho) were employed as most of the data did not follow a normal distribution (as confirmed by Shapiro-Wilks tests). Results were considered as statistically significant when they met a bilateral alpha level of 0.05. Given the exploratory nature of the present study, we did not correct the alpha level for multiple comparisons.

3. Results

3.1. Demographic and Clinical Features

In this case, 84 patients were included in this study. As defined by WHO organization, every patient was considered as long COVID-19. Demographics and clinical data are reported in Table 1. Here, 16 patients suffered from well managed chronic rhinosinusitis (CRS) including only CRS without polyps. Among patients included, 88.1% ($n = 74$), 4.8% ($n = 4$) and 7.1% ($n = 6$) had, respectively, a mild form, a moderate form with conventional hospitalization and finally a severe form of the disease with hospitalization in an intensive care unit. All nasofibrosopies were normal. Demographic and clinical characteristics are described in Table 1.

Table 1. Demographic and clinical characteristics. SD means Standard Deviation. CT = computed tomography; PCR = polymerase chain reaction; CRS = chronic rhinosinusitis.

	Mean	SD
Age (years)	42.8	13.6
Months post-COVID ₁₉	9	4.6
	n	%
Sex		
Female	55	65.5
Male	29	34.5
COVID₁₉ testing		
Molecular PCR test	68	81
Serology (antibody test)	16	19
COVID₁₉ dedicated treatment		
Oral corticosteroids	12	14.3
Rhino corticosteroids	9	10.7
Inhaled corticosteroids	2	2.4
Azithromycin alone	9	10.7
Azithromycin + Hydroxychloroquine	5	6
Amoxicillin alone	1	1.2
Amoxicillin + Azithromycin	5	6
Others (vitamins, zinc)	22	26.2
Medical history		
Smoking	13	15.5
CRS	16	19
Allergies	11	13.1
Asthma	2	2.4
Neurological history (epilepsy)	2	2.4
Diabetes	3	3.6
Cardiovascular diseases	2	2.4
Immunocompromised	2	2.4

Since COVID-19 infection, 20% ($n = 17$) reported fatigue, 13% ($n = 11$) reported language disorders (such as lack of words), 20% ($n = 17$) reported cognitive disorders (such as attention and concentration difficulties, memory loss) and 26% ($n = 22$) reported psychological distress (such as impaired quality of life, anxiety and depression).

Their educational background varied from no education to more than 13 years of education: 1.2% ($n = 1$) had between 0 and 5 years of education, 32.1% ($n = 27$) had between 5 and 9 years of education, 61.9% ($n = 52$) had over 12 years of education and 4.8% ($n = 4$) didn't indicate their education level.

We followed the age grouping carried out by Callahan et al. (2010) [50] as we were using their normative data for PPTT scores. However, we decided to group by 20-year age groups rather than by 10-year age groups: the division into 10-year age groups would have created groups with too few patients in some of them, making statistical analyses inappropriate. Subjects were divided into 3 age groups: (A) 19–39 years ($n = 35$); (B) 40–59 years ($n = 40$); and (C) 60 years and over ($n = 9$).

3.2. Semantic Abilities

Descriptive analyses about semantic abilities are reported in Table 2. No significant correlations were identified concerning semantic abilities and medical history, or dedicated COVID-19 treatment used during infection.

Table 2. Subtests scores. SD: standard deviation. SST = Sniffin' Sticks Test; T = SST threshold subtest; D = SST discrimination subtest; I = SST identification subtest.

	Age (Mean ± SD)	Male/ Female (n = 84)	Months Post COVID-19 (Mean ± SD)	PPTT (Mean ± SD)	Generative Naming (Mean ± SD)			SST (Mean ± SD)			TODA (Mean ± SD)		
				PPTT Scores	Strict Score	Broad Score	Time	T	D	I	TDI	Threshold Detection	Identification
19–39	30 ± 6.2	11/24	7.4 ± 3.5	47.31 ± 2.63	34 ± 2	34 ± 1	63.93 ± 17.51	4.76 ± 4.04	9.51 ± 3.84	9.40 ± 3.92	23.68 ± 9.68	1.66 ± 0.97	3.97 ± 1.76
40–59	49.3 ± 5.7	14/26	10.4 ± 4.7	49.20 ±	34 ± 1	35 ± 1	59.46 ± 16.34	4.25 ± 3.26	9.55 ± 3.86	10.15 ± 3.52	23.95 ± 8.61	1.41 ± 0.87	4.19 ± 1.63
60+	65 ± 5.2	4/5	9.6 ± 6	49.3 ± 1.66	35 ± 0.8	36 ± 0.5	54.4 ± 7.1	3.72 ± 2.69	8.56 ± 2.19	10.44 ± 3.32	22.72 ± 4.67	1.22 ± 0.24	4.11 ± 0.78
Total Population	42.8 ± 13.6	29/55	9 ± 4.6	48 ± 2	34.3 ± 1.5	34.9 ± 1.2	61.9 ± 14.6	4.4 ± 3.5	9.4 ± 3.7	9.9 ± 3.6	23.7 ± 8.9	1.5 ± 0.9	4.1 ± 1.6

3.2.1. Semantic Memory

A significant moderate correlation between age and the *Pyramid and Palm Tree Test* was observed ($\rho(82) = 0.314, p = 0.0036$). Scores showed that 17 patients (20.2% of total population) had an impaired semantic memory. 16 (94%) were from group A and 1 (6%) was from group B. Of these, according to their TDI scores, 5 (30%) were anosmic, 6 (35%) were hyposmic and 6 (35%) were normosmic. The 3 most failed items were “Eskimo-Kayak” (failed at 60.7%), “Bellows-Fire” (failed at 39.3%) and “Mill-Tulip” (failed at 28.6%).

3.2.2. Word Retrieval Ability

Strict scores, broad scores and time were within the norms indicating a preserved word retrieval ability. We considered the score to be pathological when it was below or equal to the 10th percentile. Due to technical problems, only 53 patients have a strict score, 45 have a broad score and 32 have a time score. However, correlations between PPTT scores and the generative naming time scores were statistically significant and large for the 40–59 age group ($\rho(16) = -0.533, p = 0.0227$).

3.3. Olfactory Capacities

Results of the SST showed that 21.4% ($n = 18$) of the patients could be classified as normosmic, ($\text{TDI} \geq 30.75$), 57.1% ($n = 48$) as hyposmic ($16.25 \leq \text{TDI} \leq 30.5$) and 21.4% ($n = 18$) as anosmic ($\text{TDI} \leq 16$). In all subscales, some scores were below the cut-off score: 46 T scores (54.8% patients), 44 D scores (52.4%), 53 I scores (63.1%) and 56 TDI scores (66.7%). Regarding the population, group C had the lowest T, D and TDI means ($\text{T-SST} = 3.72 \pm 2.7$, $\text{D-SST} = 8.56 \pm 2.2$, $\text{TDI} = 22.72 \pm 4.7$) which were in accordance with normative data for this age-group. Group A had the lowest identification mean ($\text{I-SST} = 9.40 \pm 3.9$) which was under the percentile 10 for this age-group.

Concerning TODA threshold scores, 46.4% of patients ($n = 39$) had a score below or equal to 1, 47.6% ($n = 40$) had a score between 1 and 3, and 6% ($n = 5$) had a score superior or equal to 3. Identification scores were below 3 for 15 patients (17.9%) and superior or equal to 3 for 69 patients (82.1%). Flower scents were the most misidentified (46.5% was recognized) followed by manufactured scents (50.3% was recognized). Patients made a total of 303 errors of which 109 (36%) were semantic errors. Group A had the worst means for all TODA scores ($\text{T-TODA} = 1.66 \pm 0.97$, $\text{I-TODA} = 3.97 \pm 1.8$). Concerning all the population, correlations between threshold scores and identification scores were statistically significant and large ($\rho(82) = -0.5653, p < 0.01$). No significant correlations were identified concerning olfactory capacities and medical history or dedicated COVID-19 treatment used during infection.

3.4. Correlations between Olfactory Disorders and Semantic Memory

Regarding the total population, Spearman’s correlations between PPTT scores and T scores of the TODA suggested a small significant correlation between semantic memory and odor threshold detection ($\text{T-TODA} \rho(82) = -0.24, p = 0.025$) (Table 3, Figure 1). Correlations with odor identification weren’t significant ($\text{I-TODA}, \rho(82) = 0.075, p = 0.49$) (Table 3). However, trend lines showed that the lower these scores were, the lower the PPTT score was (Figure 2).

Table 3. Correlation matrix among variables. T = Threshold, D = Discrimination and I = Identification. * $p < 0.05$.

Total Population	T-SST	D-SST	I-SST	TDI	T-TODA	I-TODA
PPTT	0.004	−0.121	0.067	−0.009	−0.244 *	0.076
Generative naming time	−0.163	−0.170	−0.188	−0.265	0.175	−0.121
Generative naming strict score	0.188	0.058	0.148	0.122	−0.16	−0.051
Generative naming board score	−0.055	−0.086	0.087	−0.034	−0.146	−0.040

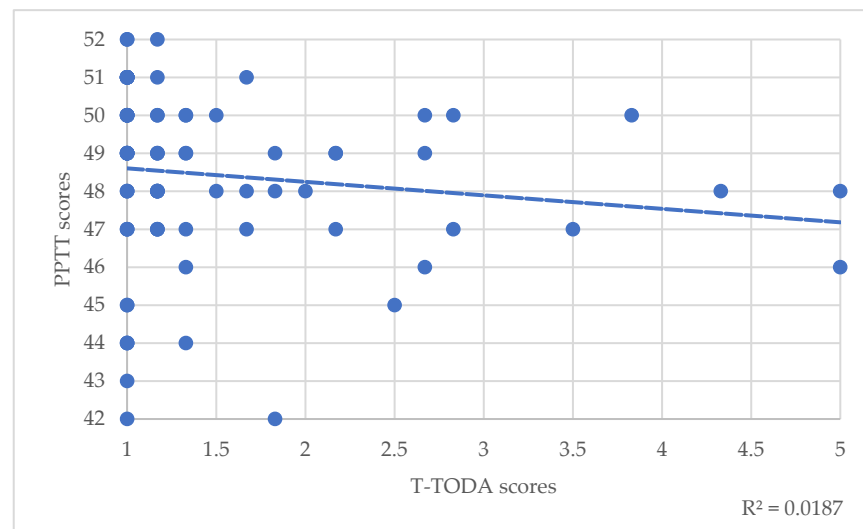


Figure 1. Correlations between PPTT scores and T-TODA scores. The dotted line represents the trend line.

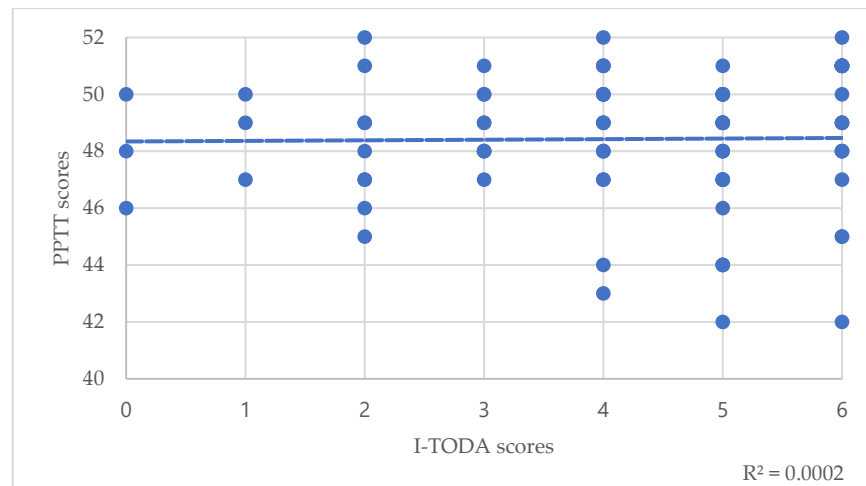


Figure 2. Correlations between PPTT scores and I-TODA scores. The dotted line represents the trend line.

Correlations between PPTT scores and the four SST scores were not statistically significant regarding the total population (Table 3). However, the trend line regarding correlation between PPTT scores and I-SST scores revealed that the lower the I-SST score, the lower the PPTT score (Figure 3).

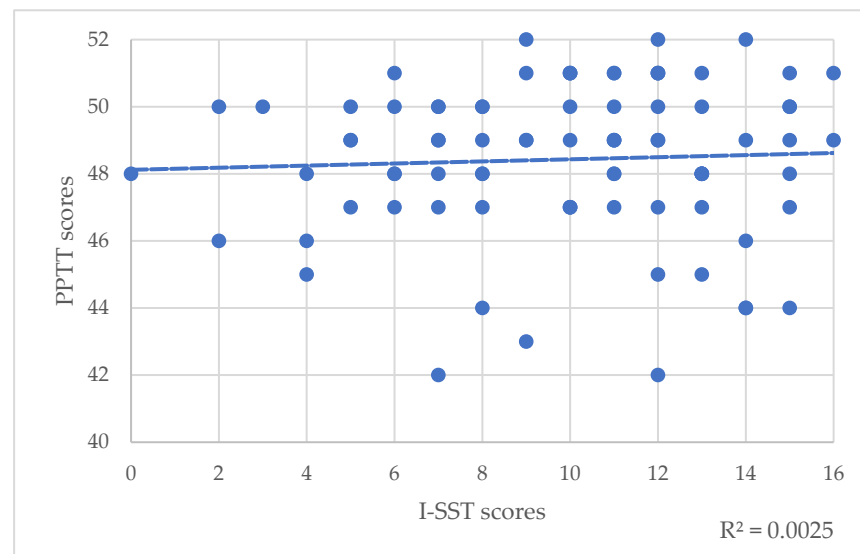


Figure 3. Correlations between PPTT scores and I-SST scores. The dotted line represents the trend line.

Out of the 17 patients with a PPTT score below the cut-off score, 9 had a T score of the SST below the cut-off score and 3 with a D score below the cut-off score. 2 of them had both T and D scores below the cut-off score.

3.5. Correlations between Olfactory Disorders and Word Retrieval

Regarding the total population, Spearman's correlations between the three generative naming scores and the four SST scores were not statistically significant. In the same way, correlations between the three generative naming scores and the TODA scores were not significant (Table 3). However, correlations between generative naming time score and T scores of the TODA were statistically significant and moderate for the 40–59 age group ($\rho(16) = 0.48, p = 0.04$).

4. Discussion

4.1. Semantic Memory Impairment Following SARS-CoV-2 Infection

Semantic memory of COVID-19 long-haulers patients was evaluated as well as their olfactory functioning. To our knowledge, this study is the first to investigate semantic memory in patients infected with SARS-CoV-2. It appeared that 20% of the population had an impaired written verbal semantic memory, mainly among the 19–39 age group. One of the most failed items was culture-specific [50] though the population's educational background was sufficiently high not to have expected difficulties with it. This result is consistent with studies showing temporal, hippocampal [56,57] and parahippocampal [25,26] brain damage with a reduction in grey matter particularly in the left hemisphere [26] following SARS-CoV-2 infection. Indeed, semantic memory relies heavily on the temporal lobe as well as the hippocampus and parahippocampal regions [58,59] with a greater involvement of the left hemisphere [60]. Several studies also reported an impaired semantic verbal fluency [30,32,33] in patients infected with SARS-CoV-2. Following the result of our study, we may advance the hypothesis that semantic verbal fluency impairment is due to the impairment of semantic memory as in neurodegenerative diseases, as also suggested by other studies [61].

A review of cognitive disorders in COVID-19 has shown that, although results indicate possible language impairment, few studies used domain-specific language tasks [31]. In addition, tasks used in studies to assess semantic memory are linked and mechanisms of control involve semantic representation processing (as verbal fluency and generative naming) more than semantic representation itself. Using a matching task, we wanted to study more particularly semantic representation which depends less on executive functioning.

Thus, this study also sought to assess objectively word retrieval ability. A previous study indicated that 59.5% of post COVID-19 patients reported tip-of-the-tongue word finding problems [62]. However, in our study, word retrieval ability wasn't impaired. Therefore, generative naming task score is not correlated with performance in semantic representation task, that confirm two different systems [63].

Though, PPTT scores and generative naming time scores were statistically correlated for the 40–59 age group as will be developed later in the discussion. It suggests that naming time scores can be more of interest to study mild semantic representations deficits such as those shown in studies on AD.

4.2. Correlation between Olfactory Disorders and Semantic Memory

Olfactory neuroepithelium is one of rare neuroepithelium to be able to regenerate [12]. Global basal cells, near olfactory epithelium basal membrane, could differentiate into non neuronal and neuronal olfactory cells and could restore olfactory bulb rhinotomy [64], facilitated by the help of unsheathing cells [65]. Regeneration process is corrupted in post COVID-19 persistent olfactory disorders with up to 30% of patients complaining from olfactory loss 1 year after the infection [66] and 40% [67] progressive onset of parosmias parallel to olfactory recovery. Parosmias peripheral origin is supported by an abnormal neuronal regrowth, including bad proximity neurons contacts, probably worsened by corrupted unsheathing cells [13,16,17], in a hypotrophic olfactory bulbs environment [68]. Parosmia central origin is supported by gray matter alterations [69] and olfactory cortex hypometabolism [70]. As COVID-19 targets the neuroepithelium and probably spread into the central nervous system and so olfactory semantic network, these peripheral and central olfactory impairments may contribute to semantic networks dysfunction.

Regarding olfactory functions, it appeared that the 60+ age group had the worst average SST scores except for the I score with the 19–39 age group having the lowest average. This age group also had the worst averages at TODA and PPTT scores. Furthermore, as identified in a previous study [34], SST I score appeared to be worse than T and D scores for all the population, inducing a greater impairment of olfactory identification.

One of the objectives of this study was to determine whether there was a correlation between olfactory disorders and semantic abilities in post COVID-19 patients. There was no correlation between SST (general and sub scores) and PPTT scores however PPTT scores significantly correlated with some TODA scores. This difference in correlation between the two olfactory tests (SST and TODA) and the semantic memory test (PPTT) can be explained by the larger panel of odors used in the TODA test. Indeed, in this test, threshold score is determined by using six different odors with four dilutions for each while only one odor is used in the SST. In addition, the semantic aspect of olfaction was particularly considered when this test was created. Effectively, this test was designed for the early diagnosis of Alzheimer's disease. This disease particularly affects odor identification at an early stage, whereas threshold and discrimination are preserved in the early stages of the disease, revealing an impairment of the olfactory semantic memory. This is due to alterations in the entorhinal cortex, hippocampus, and orbitofrontal cortex, which are also regions that manage semantic memory [55]. Therefore, this test contains semantically related items highlighting mild semantic impairment more easily. Thus, regarding the entire population, PPTT scores were significantly correlated with TODA threshold scores, but the correlation was of small effect size.

This is in line with results found in previous studies, revealing the association of olfactory and cognitive abilities in post COVID-19 patients [29,71,72]. In addition, it was also suggested that the more COVID-19 symptoms were more severe and persistent, such as olfactory impairment, the more cognitive impairment was higher [29,62,72]. Our results support this observation: the higher were TODA threshold scores, revealing deteriorated olfactory perception, the lower were PPTT scores.

Furthermore, because of the important links between olfactory identification and semantic memory and the greater impairment of olfactory identification in post COVID-19

patients [34], we expected to find a correlation between the SST and/or TODA identification scores and PPTT scores but none was found for the whole population. However, threshold and identification scores of the TODA were significantly correlated revealing that the more the threshold is impaired, the more the identification is impaired. In addition, trend lines revealed that the higher the PPTT score, the higher the identification score of both SST and TODA. Thus, these findings seem to support a central alteration in post COVID-19 patients. It would therefore appear that verbal semantic memory is well impacted following COVID-19, with 20% of the population affected, but with no statistically significant link to olfactory semantic memory.

4.3. Correlations between Olfactory Disorders and Other Cognitive Functions

Several studies have also shown an impairment of executive functions [20,25,28–33] attention [20,26,28,30,32,33] and memory [24,27,30,32,33] following COVID-19. In our study, we found that for the 40–59 age group, generative naming time was correlated with PPTT scores: the longer the generative naming time, the better the PPTT scores. Cognitive tasks seem to take longer for this age group to complete correctly, even if the generative naming times weren't pathological. This is consistent with the fact that processing speed starts to decrease from the third decade of life and gradually decreases throughout life [73]. However, we found that for the same age group, generative naming time was also correlated with T-TODA scores: the worse the threshold, the longer the generative naming time. Thus, this tends to suggest either an attentional or processing speed alteration which may be related to the SARS-CoV-2 infection. This is in line with a recent study revealing a tissue-contrast reduction in the orbitofrontal cortex [26] which is one of the brain areas governing attentional abilities. The fact that generative naming time and T-TODA scores were correlated is in accordance with studies [32,72] that showed olfactory disorders are associated with attentional, memory and executive function disorders. This result is also in line with studies [62,72] suggesting that the severity and persistence of COVID-19 neurological symptoms influence cognitive impairment extent.

Results of other studies suggest link between semantic tasks and personality traits in AD, with particularly a higher level of openness related to better performance at similarities and verbal fluency test [74]. In COVID-19 studies personality traits are correlated with anxiety and depression, but not cognitive or olfactory function [75].

Correlations showed in our study between olfactory performances and semantic performances are in the same way suggesting potential differences in the pathophysiology of the different symptoms present in post-COVID syndrome. Nevertheless, it would be of interest to verify in future studies if matching tasks performances are correlated to personality traits such as those shown in other task assessing semantic memory (as verbal fluency and naming task).

Finally, this study highlights a specific central consequence of COVID-19: verbal semantic memory appears to be affected in 20% of patients post COVID-19. Cognitive disorders are known to have a significant impact on quality of life [76]. Thus, it seems important to pursue studies concerning cognitive impairment induced by COVID-19, to define in particular which executive functions are impaired, which type of memory and whether these disorders are likely to worsen over time or whether they can be rehabilitated. The mechanisms underlying these cognitive deficits are still poorly understood, the impairment patterns following SARS-CoV-2 infection are many and varied and still require researchers' full attention.

The main limitations of this study include the lack of a control group or patients' data prior SARS-CoV-2 infection and the relatively small cohort of 84 patients who consulted spontaneously at the ENT department of local University Hospital, which creates a risk of a recruitment bias. In addition, the exact number of education years was not precisely collected. Concerning tests, we used the PPTT normative data, which was carried out on Quebec population, as the norms concerning French population do not exist. Furthermore, the generative naming test was taken from a test battery for the diagnosis of language

impairment in neurodegenerative diseases in patients from the age of 40. As some of the patients in our study were under 40 years of age, this test may not have been the most suitable or sensitive for assessing word-retrieval ability. Future studies with bigger sample sizes, allowing to correct for multiple comparisons, would be needed to confirm the present preliminary results.

5. Conclusions

This study focused on the possible impairment of semantic memory in post-COVID-19 patients. The results of the PPTT determined that semantic memory was impaired in 20% of the patients, especially in the 19–39 age-group which also had the lowest scores in olfactory identification. This semantic impairment is correlated with olfactory disorders, as our TODA results suggested, but could stay unseen using only SST. It is therefore important to carry out specific and multidisciplinary assessments of long-lasting post COVID-19 patients with olfactory disorders to identify non olfactory impairments as semantic memory ones. These cognitive disorders could require specific rehabilitations such as speech and language therapy and might be screened as often as persistent olfactory disorders in order to prevent quality of life impairments.

Author Contributions: A.G., C.V. and L.-É.D. contributed to the study design. J.F., M.P., A.G., E.C. and A.P. contributed to the data collection. J.F. wrote the manuscript. J.F., M.P., V.M., C.V. and A.G. contributed to the interpretation of results. V.M. and J.F. contributed to the statistics. M.P., E.C., A.P., D.C., É.D., K.R., F.A.-G., N.G., L.C., P.R., V.M., C.V. and A.G. revised the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Institutional Review Board of the Nice University Hospital (CNIL number: 412). It is part of a large work registered under a ClinicalTrials.gov number (ID: NCT04799977). Patients were informed of their inclusion in this study and could decline their participation or withdraw consent. Data were anonymized before the analyses.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data reported are part of an ongoing registration program. De-identified participant data are not available for legal and ethical reasons. Anonymized data will be made available for research purposes, upon request.

Acknowledgments: Authors want to thank PAYAN BERTRAND perfumery society (28 Av. Jean XXIII, 06130 Grasse, France) and especially Laure St Lary, Aude Galouye and Master Pro Foqual of University Côte d’Azur for their help. This work was supported by grants from the Université Côte d’Azur, the Association IA, and the JL Noisiez Foundation.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Meng, X.; Deng, Y.; Dai, Z.; Meng, Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am. J. Otolaryngol.* **2020**, *41*, 102581. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gengler, I.; Wang, J.C.; Speth, M.M.; Sedaghat, A.R. Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review of the current evidence. *Laryngoscope* **2020**, *5*, 354–359. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Chen, X.; Laurent, S.; Onur, O.A.; Kleineberg, N.N.; Fink, G.R.; Schweitzer, F.; Warnke, C. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J. Neurol.* **2020**, *268*, 392–402. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lechien, J.R.; Chiesa-Estomba, C.M.; De Siati, D.R.; Horoi, M.; Le Bon, S.D.; Rodriguez, A.; Dequanter, D.; Blecic, S.; El Afia, F.; Distinguin, L.; et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* **2020**, *277*, 2251–2261. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Hopkins, C.; Surda, P.; Whitehead, E.; Kumar, B.N. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic—An observational cohort study. *J. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* **2020**, *49*, 1–6. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Speth, M.M.; Speth, U.S.; Sedaghat, A.R.; Hummel, T. Riech- und Schmeckstörungen. *HNO* **2022**, 1–10. [[CrossRef](#)]
- Aziz, M.; Goyal, H.; Haghbin, H.; Lee-Smith, W.M.; Gajendran, M.; Perisetti, A. The Association of “Loss of Smell” to COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am. J. Med. Sci.* **2020**, *361*, 216–225. [[CrossRef](#)]

8. Riestra-Ayora, J.; Yanes-Diaz, J.; Esteban-Sanchez, J.; Vaduva, C.; Molina-Quiros, C.; Larran-Jimenez, A.; Martin-Sanz, E. Long-term follow-up of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19: 6 months case-control study of health workers. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* **2021**, *278*, 4831–4837. [[CrossRef](#)]
9. Lechien, J.R.; Chiesa-Estomba, C.M.; Beckers, E.; Mustin, V.; Ducarme, M.; Journe, F.; Marchant, A.; Jouffe, L.; Barillari, M.R.; Cammaroto, G.; et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: A multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *J. Intern. Med.* **2021**, *290*, 451–461. [[CrossRef](#)]
10. Lucidi, D.; Molinari, G.; Silvestri, M.; De Corso, E.; Guaraldi, G.; Mussini, C.; Presutti, L.; Fernandez, I.J. Patient-reported olfactory recovery after SARS-CoV-2 infection: A 6-month follow-up study. *Int. Forum Allergy Rhinol.* **2021**, *11*, 1249–1252. [[CrossRef](#)]
11. Trimmer, C.; Mainland, J.D. The Olfactory System. In *Conn's Translational Neuroscience*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2017; pp. 363–377. ISBN 9780128025963.
12. Sarnat, H.B.; Yu, W. Maturation and Dysgenesis of the Human Olfactory Bulb. *Brain Pathol.* **2015**, *26*, 301–318. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Butowt, R.; Bilinska, K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection. *ACS Chem. Neurosci.* **2020**, *11*, 1200–1203. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Meinhardt, J.; Radke, J.; Dittmayer, C.; Franz, J.; Thomas, C.; Mothes, R.; Laue, M.; Schneider, J.; Brünink, S.; Greuel, S.; et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat. Neurosci.* **2020**, *24*, 168–175. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Baig, A.M.; Khaleeq, A.; Ali, U.; Syeda, H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem. Neurosci.* **2020**, *11*, 995–998. [[CrossRef](#)]
16. Fodoulian, L.; Tuberosa, J.; Rossier, D.; Boillat, M.; Kan, C.; Pauli, V.; Egervari, K.; Lobrinus, J.A.; Landis, B.N.; Carleton, A.; et al. SARS-CoV-2 Receptors and Entry Genes Are Expressed in the Human Olfactory Neuroepithelium and Brain. *iScience* **2020**, *23*, 101839. [[CrossRef](#)]
17. Brann, D.H.; Tsukahara, T.; Weinreb, C.; Lipovsek, M.; Van Den Berge, K.; Gong, B.; Chance, R.; Macaulay, I.C.; Chou, H.-J.; Fletcher, R.B.; et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci. Adv.* **2020**, *6*, eabc5801. [[CrossRef](#)]
18. Haehner, A.; Marquardt, B.; Kardashi, R.; de With, K.; Rößler, S.; Landis, B.N.; Welge-Luessen, A.; Hummel, T. SARS-CoV-2 Leads to Significantly More Severe Olfactory Loss than Other Seasonal Cold Viruses. *Life* **2022**, *12*, 461. [[CrossRef](#)]
19. Glezer, I.; Bruni-Cardoso, A.; Schechtman, D.; Malnic, B. Viral infection and smell loss: The case of COVID-19. *J. Neurochem.* **2020**, *157*, 930–943. [[CrossRef](#)]
20. Kas, A.; Soret, M.; Pyatigorskaya, N.; Habert, M.-O.; Hesters, A.; Le Guennec, L.; Paccoud, O.; Bombois, S.; Delorme, C.; on the behalf of CoCo-Neurosciences study group and COVID SMIT PSL study group. The cerebral network of COVID-19-related encephalopathy: A longitudinal voxel-based 18F-FDG-PET study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2021**, *48*, 2543–2557. [[CrossRef](#)]
21. Esposito, F.; Cirillo, M.; De Micco, R.; Caiazzo, G.; Siciliano, M.; Russo, A.G.; Monari, C.; Coppola, N.; Tedeschi, G.; Tessitore, A. Olfactory loss and brain connectivity after COVID-19. *Hum. Brain Mapp.* **2022**, *43*, 1548–1560. [[CrossRef](#)]
22. Yus, M.; Matias-Guiu, J.A.; Gil-Martínez, L.; Gómez-Ruiz, N.; Polidura, C.; Jorquera, M.; Delgado-Alonso, C.; Díez-Cirarda, M.; Matias-Guiu, J.; Arrazola, J. Persistent olfactory dysfunction after COVID-19 is associated with reduced perfusion in the frontal lobe. *Acta Neurol. Scand.* **2022**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Zhang, H.; Chung, T.W.-H.; Wong, F.K.-C.; Hung, I.F.-N.; Mak, H.K.-F. Changes in the Intranetwork and Internetwork Connectivity of the Default Mode Network and Olfactory Network in Patients with COVID-19 and Olfactory Dysfunction. *Brain Sci.* **2022**, *12*, 511. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Guedj, E.; Champion, J.Y.; Dudouet, P.; Kaphan, E.; Bregeon, F.; Tissot-Dupont, H.; Guis, S.; Barthelemy, F.; Habert, P.; Ceccaldi, M.; et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur. J. Pediatr.* **2021**, *48*, 2823–2833. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Silva, L.S.; Joao, R.B.; Nogueira, M.H.; Aventurato, I.K.; de Campos, B.M.; de Brito, M.R.; Alvim, M.K.M.; Ludwig, G.V.N.; Rocha, C.; Souza, T.K.A.S.; et al. Functional and microstructural brain abnormalities, fatigue, and cognitive dysfunction after mild COVID-19. *Medrxiv* **2021**. [[CrossRef](#)]
26. Douaud, G.; Lee, S.; Alfaro-Almagro, F.; Arthofer, C.; Wang, C.; McCarthy, P.; Lange, F.; Andersson, J.L.R.; Griffanti, L.; Duff, E.; et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature* **2022**, *604*, 697–707. [[CrossRef](#)]
27. Voruz, P.; Cionca, A.; de Alcântara, I.J.; Nuber-Champier, A.; Allali, G.; Benzakour, L.; Thomasson, M.; Lalive, P.H.; Lövlblad, K.-O.; Braillard, O.; et al. Functional connectivity underlying cognitive and psychiatric symptoms in post-COVID-19 syndrome: Is anosognosia a key determinant? *Brain Commun.* **2022**, *4*, fcac057. [[CrossRef](#)]
28. Delgado-Alonso, C.; Valles-Salgado, M.; Delgado-Álvarez, A.; Yus, M.; Gómez-Ruiz, N.; Jorquera, M.; Polidura, C.; Gil, M.J.; Marcos, A.; Matias-Guiu, J.; et al. Cognitive dysfunction associated with COVID-19: A comprehensive neuropsychological study. *J. Psychiatr. Res.* **2022**, *150*, 40–46. [[CrossRef](#)]
29. Di Stadio, A.; Brenner, M.J.; De Luca, P.; Albanese, M.; D'Ascanio, L.; Ralli, M.; Roccamatysi, D.; Cingolani, C.; Vitelli, F.; Camaioni, A.; et al. Olfactory Dysfunction, Headache, and Mental Clouding in Adults with Long-COVID-19: What Is the Link between Cognition and Olfaction? A Cross-Sectional Study. *Brain Sci.* **2022**, *12*, 154. [[CrossRef](#)]
30. Crivelli, L.; Calandri, I.; Corvalán, N.; Carello, M.A.; Keller, G.; Martínez, C.; Arruabarrena, M.; Allegri, R. Cognitive consequences of COVID-19: Results of a cohort study from South America. *Arq. Neuro-Psiquiatria* **2022**, *80*, 240–247. [[CrossRef](#)]

31. Daroische, R.; Hemminghyth, M.S.; Eilertsen, T.H.; Breivte, M.H.; Chwiszczuk, L.J. Cognitive Impairment After COVID-19—A Review on Objective Test Data. *Front. Neurol.* **2021**, *12*, 1238. [[CrossRef](#)]
32. Almeria, M.; Cejudo, J.C.; Sotoca, J.; Deus, J.; Krupinski, J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav. Immun. Health* **2020**, *9*, 100163. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Schou, T.M.; Joca, S.; Wegener, G.; Bay-Richter, C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19—A systematic review. *Brain Behav. Immun.* **2021**, *97*, 328–348. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Vandersteen, C.; Payne, M.; Dumas, L.-E.; Metelkina-Fernandez, V.; Plonka, A.; Chirio, D.; Demonchy, E.; Risso, K.; Askenazy-Gittard, F.; Guevara, N.; et al. Persistent olfactory complaints after COVID-19: A new interpretation of the psychophysical olfactory scores. *Rhinol. Online* **2021**, *4*, 66–72. [[CrossRef](#)]
35. Montembeault, M.; Chapleau, M.; Jarret, J.; Boukadi, M.; Laforce, R.; Wilson, M.A.; Rouleau, I.; Brambati, S.M. Differential language network functional connectivity alterations in Alzheimer’s disease and the semantic variant of primary progressive aphasia. *Cortex* **2019**, *117*, 284–298. [[CrossRef](#)]
36. Laisney, M.; Desgranges, B.; Eustache, F.; Giffard, B. L’altération du réseau lexico-sémantique dans la maladie d’Alzheimer et la démence sémantique à travers le prisme des effets d’amorçage sémantique. *Rev. Neuropsychol.* **2010**, *2*, 46. [[CrossRef](#)]
37. Olofsson, J.K.; Gottfried, J.A. The muted sense: Neurocognitive limitations of olfactory language. *Trends Cogn. Sci.* **2015**, *19*, 314–321. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Herz, R.S.; Engen, T. Odor memory: Review and analysis. *Psychon. Bull. Rev.* **1996**, *3*, 300–313. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Martínez, N.A.; Carrillo, G.A.; Alvarado, P.S.; García, C.M.; Monroy, A.V.; Campos, F.V. Clinical importance of olfactory function in neurodegenerative diseases. *Rev. Médica Hosp. Gen. México* **2018**, *81*, 268–275. [[CrossRef](#)]
40. Rahayel, S.; Frasnelli, J.; Joubert, S. The effect of Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease on olfaction: A meta-analysis. *Behav. Brain Res.* **2012**, *231*, 60–74. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Dintica, C.S.; Marseglia, A.; Rizzuto, D.; Wang, R.; Seubert, J.; Arfanakis, K.; Bennett, D.A.; Xu, W. Impaired olfaction is associated with cognitive decline and neurodegeneration in the brain. *Neurology* **2019**, *92*, e700–e709. [[CrossRef](#)]
42. Bohnen, N.I.; Müller, M.L.T.M.; Kotagal, V.; Koeppe, R.A.; Kilbourn, M.A.; Albin, R.L.; Frey, K.A. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson’s disease. *Brain* **2010**, *133*, 1747–1754. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Seron, X.; Van der Linden, M. *Traité de Neuropsychologie Clinique de l’Adulte. Tome I, Evaluation*; De Boeck: Brussels, Belgium, 2015.
44. Tulving, E. Episodic and semantic memory. In *Organization of Memory*; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 1972; pp. 38–403.
45. Frasnelli, J.; Laguë-Beauvais, M.; Leblanc, J.; Alturki, A.; Champoux, M.; Couturier, C.; Anderson, K.; Lamoureux, J.; Marcoux, J.; Tinawi, S.; et al. Olfactory function in acute traumatic brain injury. *Clin. Neurol. Neurosurg.* **2015**, *140*, 68–72. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Westervelt, H.J.; Ruffolo, J.S.; Tremont, G. Assessing olfaction in the neuropsychological exam: The relationship between odor identification and cognition in older adults. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **2005**, *20*, 761–769. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Whitcroft, K.L.; Cuevas, M.; Haehner, A.; Hummel, T. Patterns of olfactory impairment reflect underlying disease etiology. *Laryngoscope* **2016**, *127*, 291–295. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Hummel, T.; Whitcroft, K.; Andrews, P.; Altundag, A.; Cinghi, C.; Costanzo, R.; Damm, M.; Frasnelli, J.; Gudziol, H.; Gupta, N.; et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol. J.* **2017**, *54*, 1–30. [[CrossRef](#)]
49. Howard, D.; Patterson, K.; Thames Valley Test Company. *The Pyramids and Palm Trees Test: A Test of Semantic Access from Words and Pictures*; Thames Valley Test Company: Suffolk, UK, 1992.
50. Callahan, B.L.; Maccoir, J.; Hudon, C.; Bier, N.; Chouinard, N.; Cossette-Harvey, M.; Daigle, N.; Fradette, C.; Gagnon, L.; Potvin, O. Normative Data for the Pyramids and Palm Trees Test in the Quebec-French Population. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **2010**, *25*, 212–217. [[CrossRef](#)]
51. Hillis, A.E.; Caramazza, A. Mechanisms for accessing lexical representations for output: Evidence from a category-specific semantic deficit. *Brain Lang.* **1991**, *40*, 106–144. [[CrossRef](#)]
52. Bézy, C.; Renard, A.; Pariente, J. *GRÉMOTS: Évaluation du Langage Dans les Pathologies Neurodégénératives*; De Boeck Supérieur: Paris, France, 2016.
53. Hummel, T.; Sekinger, B.; Wolf, S.; Pauli, E.; Kobal, G. ‘Sniffin’ Sticks’: Olfactory Performance Assessed by the Combined Testing of Odour Identification, Odor Discrimination and Olfactory Threshold. *Chem. Senses* **1997**, *22*, 39–52. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Oleszkiewicz, A.; Schriever, V.A.; Croy, I.; Hähner, A.; Hummel, T. Updated Sniffin’ Sticks normative data based on an extended sample of 9139 subjects. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* **2019**, *276*, 719–728. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Payne, M.; Manera, V.; Robert, P.; Vandersteen, C.; Beauchet, O.; Galery, K.; Sacco, G.; Fabre, R.; Gros, A. Olfactory identification disorders due to Alzheimer’s disease: A new test from France to Quebec. *PLoS ONE* **2022**, *17*, e0265764. [[CrossRef](#)]
56. Moriguchi, T.; Harii, N.; Goto, J.; Harada, D.; Sugawara, H.; Takamino, J.; Ueno, M.; Sakata, H.; Kondo, K.; Myose, N.; et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int. J. Infect. Dis.* **2020**, *94*, 55–58. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
57. Poyiadji, N.; Shahin, G.; Noujaim, D.; Stone, M.; Patel, S.; Griffith, B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology* **2020**, *296*, E119–E120. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
58. Binder, J.R.; Desai, R.H. The neurobiology of semantic memory. *Trends Cogn. Sci.* **2011**, *15*, 527–536. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Duff, M.C.; Covington, N.V.; Hilverman, C.; Cohen, N.J. Semantic Memory and the Hippocampus: Revisiting, Reaffirming, and Extending the Reach of Their Critical Relationship. *Front. Hum. Neurosci.* **2020**, *13*, 471. [[CrossRef](#)]
60. Kutas, M.; Federmeier, K. Electrophysiology reveals semantic memory use in language comprehension. *Trends Cogn. Sci.* **2000**, *4*, 463–470. [[CrossRef](#)]

61. Henry, J.D.; Crawford, J.R.; Phillips, L.H. Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: A meta-analysis. *Neuropsychologia* **2004**, *42*, 1212–1222. [[CrossRef](#)]
62. Guo, P.; Ballesteros, A.B.; Yeung, S.P.; Liu, R.; Saha, A.; Curtis, L.; Kaser, M.; Haggard, M.P.; Cheke, L.G. COVCOG 2: Cognitive and Memory Deficits in Long COVID: A Second Publication From the COVID and Cognition Study. *Front. Aging Neurosci.* **2022**, *14*. [[CrossRef](#)]
63. Moritz-Gasser, S.; Herbet, G.; Duffau, H. Mapping the connectivity underlying multimodal (verbal and non-verbal) semantic processing: A brain electrostimulation study. *Neuropsychologia* **2013**, *51*, 1814–1822. [[CrossRef](#)]
64. Schwob, J.E. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat. Rec.* **2002**, *269*, 33–49. [[CrossRef](#)]
65. Franssen, E.H.; de Bree, F.M.; Verhaagen, J. Olfactory ensheathing glia: Their contribution to primary olfactory nervous system regeneration and their regenerative potential following transplantation into the injured spinal cord. *Brain Res. Rev.* **2007**, *56*, 236–258. [[CrossRef](#)]
66. Boscolo-Rizzo, P.; Guida, F.; Polesel, J.; Marcuzzo, A.V.; Antonucci, P.; Capriotti, V.; Sacchet, E.; Cragolini, F.; D'Alessandro, A.; Zanelli, E.; et al. Self-reported smell and taste recovery in coronavirus disease 2019 patients: A one-year prospective study. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* **2021**, *279*, 515–520. [[CrossRef](#)]
67. Hopkins, C.; Surda, P.; Vaira, L.; Lechien, J.; Safarian, M.; Saussez, S.; Kumar, N. Six month follow-up of self-reported loss of smell during the COVID-19 pandemic. *Rhinol. J.* **2020**, *59*, 26–31. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Parker, J.K.; Kelly, C.E.; Gane, S.B. Molecular Mechanism of Parosmia. *medRxiv* **2021**. [[CrossRef](#)]
69. Bitter, T.; Siegert, F.; Gudziol, H.; Burmeister, H.; Mentzel, H.-J.; Hummel, T.; Gaser, C.; Guntinas-Lichius, O. Gray matter alterations in parosmia. *Neuroscience* **2011**, *177*, 177–182. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
70. Iannilli, E.; Leopold, D.A.; Hornung, D.E.; Hummel, T. Advances in Understanding Parosmia: An fMRI Study. *ORL* **2019**, *81*, 185–192. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Cristillo, V.; Pilotto, A.; Piccinelli, S.C.; Zoppi, N.; Bonzi, G.; Gipponi, S.; Sattin, D.; Schiavolin, S.; Raggi, A.; Bezzi, M.; et al. Age and subtle cognitive impairment are associated with long-term olfactory dysfunction after COVID-19 infection. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2021**, *69*, 2778–2780. [[CrossRef](#)]
72. Ferrucci, R.; Dini, M.; Rosci, C.; Capozza, A.; Groppo, E.; Reitano, M.R.; Allocco, E.; Poletti, B.; Brugnera, A.; Bai, F.; et al. One-year cognitive follow-up of COVID-19 hospitalized patients. *Eur. J. Neurol.* **2022**. [[CrossRef](#)]
73. Harada, C.N.; Natelson Love, M.C.N.; Triebel, K.L. Normal Cognitive Aging. *Clin. Geriatr. Med.* **2013**, *29*, 737–752. [[CrossRef](#)]
74. Rouch, I.; Padovan, C.; Pongan, E.; Boublay, N.; Laurent, B.; Dorey, J.-M.; Krolak-Salmon, P. Personality Traits are Related to Selective Cognitive Impairment in Early Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer's Dis.* **2019**, *71*, 1153–1162. [[CrossRef](#)]
75. Delgado-Alonso, C.; Valles-Salgado, M.; Delgado-Álvarez, A.; Gómez-Ruiz, N.; Yus, M.; Polidura, C.; Pérez-Izquierdo, C.; Marcos, A.; Gil, M.J.; Matías-Guiu, J.; et al. Examining Association of Personality Characteristics and Neuropsychiatric Symptoms in Post-COVID Syndrome. *Brain Sci.* **2022**, *12*, 265. [[CrossRef](#)]
76. Saraçlı, Ö.; Akca, A.S.D.; Atasoy, N.; Onder, O.; Şenormancı, Ö.; Kaygısız, I.; Atik, L. The Relationship between Quality of Life and Cognitive Functions, Anxiety and Depression among Hospitalized Elderly Patients. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* **2015**, *13*, 194–200. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]