



UNIVERSITÉ DE LILLE

ÉCOLE DOCTORALE BIOLOGIE ET SANTÉ

Année : 2020

THÈSE POUR L'OBTENTION DU GRADE
DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ EN
PSYCHOLOGIE CLINIQUE

**Apport des nouvelles technologies à la gestion du stress :
e-TCC et biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque**

Soutenue publiquement le 19 Novembre 2020
à la Faculté de Médecine Henri Warembourg

Par Anne-Claire LETERME

JURY

Président du jury :

Madame la Professeure Kathy DUJARDIN

Rapporteurs :

Monsieur le Professeur Pierre PHILIPPOT

Madame la Professeure Lucia ROMO

Examineurs :

Madame la Professeure Marion TROUSSELARD

Madame la Professeure Amélie ROUSSEAU

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Dominique SERVANT

Résumé

Le stress est un enjeu majeur de santé public, responsable du développement et de l'aggravation d'un grand nombre de troubles somatiques (maladies cardio-vasculaires, cancers, maladies infectieuses ...) et psychiatriques (anxiété, dépression ...). La gestion du stress par les thérapies comportementales, cognitives et émotionnelles (TCCE) est efficace pour réduire les conséquences négatives du stress et prévenir les troubles chez les sujets à risque, mais son accès reste limité. Internet et les nouvelles technologies du numérique, notamment les *self-help*, les e-TCC et le biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque (biofeedback de VFC) peuvent enrichir les programmes de gestion du stress par les TCCE et faciliter leur accès. Dans ce contexte, l'objectif de ce travail de thèse était de développer et d'évaluer des formats de traitements novateurs combinant TCCE et nouvelles technologies.

Dans un premier temps, le programme *Seren@ctif*, premier programme francophone de e-TCC dédié à la gestion du stress, a fait l'objet d'un essai contrôlé randomisé sur 120 patients répondant au diagnostic de trouble d'adaptation avec anxiété (TAA) selon les critères du DSM-5 et venant consulter en service de psychiatrie ambulatoire du CHU de Lille. Les résultats ont mis en évidence que la TCCE administrée sur internet et guidée par un temps de contact humain en face-à-face avec un professionnel de santé supervisé (TCCE mixte) est tout aussi efficace que la TCCE entièrement administrée en face-à-face pour le traitement du TAA, par comparaison à un groupe contrôle de patients bénéficiant d'un suivi habituel par leur médecin généraliste.

Dans un second temps, un nouveau biofeedback de VFC directement basé sur l'activation vagale, a été élaboré à partir d'une nouvelle mesure d'activation parasympathique développée par l'équipe du centre d'investigation clinique, innovations technologiques de Lille. Cette thèse présente les étapes d'élaboration de ce nouveau biofeedback, suivies d'une preuve de concept portant sur plusieurs patients présentant divers troubles anxieux et dépressifs. Ce nouveau biofeedback de VFC constitue une approche prometteuse permettant de stimuler de manière non-invasive le nerf vague. Il pourrait permettre également d'améliorer durablement l'activation vagale et d'objectiver physiologiquement l'effet bénéfique de la *Mindful Breathing*. Cette approche pourrait être complémentaire au traditionnel biofeedback d'arythmie sinusale respiratoire et permettrait de diversifier les techniques comportementales associées au biofeedback.

Les recherches présentées dans cette thèse contribuent à faire avancer la recherche dans le domaine des technologies de l'information appliquées à la santé mentale et comportementale. Elles ouvrent des perspectives innovantes sur une nouvelle façon d'administrer les TCCE sur internet, sur l'efficacité potentielle d'un nouveau biofeedback de VFC, ou encore, sur l'intérêt d'un nouveau marqueur de flexibilité du système nerveux autonome dans l'évaluation objective de l'efficacité des TCC de *troisième vague*, notamment la *Mindfulness*.

Mots clés. Thérapies Comportementales et Cognitives, Thérapie par Internet, self-help, Trouble de l'Adaptation avec Anxiété, Variabilité de Fréquence Cardiaque, Biofeedback, Système Nerveux Autonome, activation parasympathique, nerf vague, *Mindfulness*, Stress psychologique, e-Santé.

Abstract

Stress is a major public health issue, responsible for the development and aggravation of a large number of somatic (cardiovascular diseases, cancers, infectious diseases, etc.) and psychiatric (anxiety, depression, etc.) disorders. Stress management through cognitive, behavioral and emotional therapies (CBT) is effective to reduce the negative consequences of stress and prevent disorders in people at risk, but its access remains limited. Internet and new digital technologies, in particular self-help, e-CBT and heart rate variability biofeedback (HRV biofeedback) have the potential to enrich CBT-based stress management programs and make their access easier. In this context, the objective of this thesis was to develop and evaluate innovative treatment formats using CBT and new technologies.

Initially, the *Seren@ctif* program, the first French e-CBT program dedicated to stress management, was evaluated in a randomized controlled trial on 120 patients responding to the diagnosis of adjustment disorder with anxiety (ADA) according to the DSM-5 criteria and consulting in the outpatient psychiatry service of the Lille University Hospital. The results showed that internet-based CBT guided by a human face-to-face contact time with a supervised health professional (blended CBT) is as effective as the same face-to-face CBT program for the treatment of ADA, compared to a control group of patients benefiting from usual care by their general practitioner.

Secondly, a new HRV biofeedback, directly based on vagal activation, was designed from a new measure of parasympathetic activation developed by the team of Clinical Investigation Center of Innovative Technology at Lille. The different stages of elaboration of this new biofeedback are presented, followed by a proof of concept carried out on several patients with various anxiety and depressive disorders. This new HRV biofeedback is a promising approach to non-invasively stimulate the vagus nerve. It could also sustainably improve vagal activation and physiologically objectify the beneficial effect of Mindful Breathing. It could be complementary to the traditional respiratory sinus arrhythmia biofeedback and would allow to diversify the behavioral techniques associated with biofeedback.

Researches presented in this thesis contribute to advancing research in the field of information technologies applied to mental and behavioral health. They open up innovative perspectives on a new way to deliver an internet-based CBT, on the potential effectiveness of a new HRV biofeedback or on the interest of a new marker of flexibility of the autonomic nervous system in the objective evaluation of the effectiveness of the *third wave* of CBT, especially Mindfulness.

Keywords. Cognitive Behavioral Therapies, Internet-based therapy, self-help, Adjustment Disorder with Anxiety, Heart Rate Variability, Biofeedback, Autonomous Nervous System, parasympathetic activation, vagus nerve, Mindfulness, Psychological stress, e-Health.

Publications et communications

Leterme, A. C., Behal, H., Demarty, A. L., Barasino, O., Rougegrez, L., Labreuche, J., Duhamel, A., Vaiva, G., & Servant, D. (2020). A blended cognitive behavioral intervention for patients with adjustment disorder with anxiety : A randomized controlled trial. *Internet Interventions*, 21, 100329. <https://doi.org/10.1016/j.invent.2020.100329>.

Servant D, Leterme A-C, Barasino O, Rougerez L, Duhamel A, Vaiva G. Efficacy of Seren@ctif, a Computer-based stress management program for patients with adjustment disorder with anxiety: protocol for a controlled trial. *JMIR Res Protoc*. 2 oct 2017;6(10):e190.

Leterme A.C., Servant D., Logier R., Vaïva G. New cognitive intervention technique using the heart rate variability biofeedback. Flash talk & poster communication presented at the group of reflection in cognitive psychopathology (GREPACO), Lille 2017.

Leterme A.C., Servant D, Barasino O, Rougerez L., Demarty A.L., Duhamel A.; G Vaïva. Efficacy of Seren@ctif, a computer-based stress management program for patients with adjustment disorder with anxiety: a randomized controlled trial. Oral communication presented at the 19th WPA World Congress of Psychiatry, Lisbon, August 2019.

Leterme A.C., Servant D, De Jonckheere J, Logier R, Vaïva G. New heart rate variability biofeedback based on vagal activation: preliminary report. Poster communication presented at the 19th WPA World Congress of Psychiatry, Lisbon, 21-24 August, 2019.

Leterme A.C., Servant D, Jacq F; Vaïva G. Web-based stress management and telemedicine: the SerenEcoach project. Poster communication presented at the 6th ESRII (European Society for Research on Internet Interventions), Copenhagen, September 5-6, 2019.

Liste des abréviations

ABREVIATION	DEFINITION
ACT	Thérapie d'acceptation et d'engagement
ACTH	Hormone corticotrope hypophysaire
ANI	Indice de nociception analgésique
ASR	Arythmie sinusale respiratoire
BDI	Inventaire de dépression de Beck
BDNF	Facteur neurotrophique issu du cerveau
BF	Basses fréquences
BFB-BF	Biofeedback basses fréquences
BFB-HF	Biofeedback hautes fréquences
BFB-VFC	Biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque
CeA	Noyau central de l'amygdale
CHU	Centre hospitalier universitaire
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CPF	Cortex préfrontal
CPP	Comité de protection des personnes
CRH	Corticolibérine
CRF	Formulaire de rapport de cas
ECG	Electrocardiogramme
EVA-stress	Echelle visuelle analogique du stress
FC	Fréquence cardiaque
HADS	Echelle hospitalière d'anxiété et de dépression
HF	Hautes fréquences
HFVI	Indice de variabilité des hautes fréquences
IRMf	Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle
LC	Locus Coeruleus
MBSR	Réduction du stress basée sur la pleine conscience
MINI	Mini entretien international neuropsychiatrique
PSS	Echelle de stress perçu
PSWQ	Questionnaire sur les inquiétudes de <i>Penn State</i>
PVN	Noyau paraventriculaire de l'hypothalamus

RMSSD	Moyenne quadratique des différences successives des intervalles NN
SDNN	Déviatiion standard des intervalles NN
SNA	Système nerveux autonome
SNPS	Système nerveux parasympathique
SNS	Système nerveux sympathique
STAI	Inventaire d'anxiété trait/état de Spielberger
TAA	Trouble de l'adaptation avec anxiété
TCC	Thérapies comportementales et cognitives
TCCE	Thérapies comportementales, cognitives et émotionnelles
TPSL	Tâches psychologiques de stress en laboratoire
TSST	Test de stress social
VFC	Variabilité de fréquence cardiaque
VFC-HF	Variabilité de fréquence cardiaque hautes fréquences

Remerciements

Aux Professeurs Pierre Philippot, Lucia Romo, Marion Trousselard et Amélie Rousseau

Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail de thèse. Je tiens à vous témoigner de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur Kathy Dujardin

Je vous adresse mes plus vifs et sincères remerciements pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je tiens également à vous exprimer ma profonde gratitude pour la qualité de votre encadrement, tant sur le plan humain que professionnel, lors de ma vacation de recherche dans le service de neurologie et de pathologie du mouvement de l'hôpital Salengro du CHU de Lille. Merci de m'avoir soutenue dans mon projet de recherche, de m'avoir transmis des valeurs essentielles comme la rigueur scientifique et l'opiniâtreté et de m'avoir ouvert des perspectives potentielles de poursuite dans la voie de la recherche.

À mon directeur de thèse, le Docteur Dominique Servant

Merci infiniment de m'avoir accompagnée tout au long de cette aventure humaine et professionnelle, depuis la licence jusqu'à l'aboutissement de ces quatre années de thèse de doctorat. Notre rencontre a indéniablement façonné mon choix d'entreprendre cette thèse de doctorat. Vous m'avez transmis une formation complète, à la fois en clinique et en recherche, au travers d'échanges riches et passionnants. Merci pour votre disponibilité, votre bienveillance et la confiance que vous m'avez accordée dans la liberté de réalisation de mon travail. C'est pour moi un véritable honneur de vous connaître et d'avoir pu évoluer à vos côtés.

Aux Professeurs Renaud Jardri, Fabien Dhondt, Antoine Pelissolo et Régis Logier

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait d'être membre de mon comité de suivi individuel de thèse. Grâce à vos conseils avisés et à nos échanges fructueux, vous avez fortement contribué à l'aboutissement de ce travail de thèse.

À mes collègues

Je remercie plus particulièrement Anne-Laure Demarty, Delphine Pins, Emmanuelle Fournier, Zohra Kaouachi, Gwenaëlle Delannoy et Julien De Jonckheere pour nos échanges, votre écoute et vos précieux conseils tout au long du doctorat. Merci également au pôle aide méthodologique de la F2RSM Psy, notamment à Stéphane Duhem. Merci enfin à mes collègues du laboratoire de Lille, Neurosciences & cognition et aux membres de l'association BioAddoct pour l'entraide respective et l'ambiance de travail stimulante.

Aux biostatisticiens

À Alain Duhamel, à Julien Labreuche et à Hélène Béhal. Pour votre précieuse aide méthodologique et statistique.

Au Professeur Guillaume Vaiva

Je vous remercie chaleureusement de m'avoir accueillie dans votre unité « stress et anxiété » du service de l'hôpital Fontan du CHU de Lille.

Remerciements personnels

À Morgan

Ma moitié, incontestablement. Pour ta présence rassurante à mes côtés au quotidien, ton amour, ta tendresse, ta patience, ton calme olympien, ton humour, ta perspicacité, ton appui scientifique et bien plus encore ... Merci.

À mes parents ...

à qui je dédie ce travail. Pour votre amour inconditionnel et votre soutien permanent. Merci infiniment de m'avoir fait confiance sur le choix d'entreprendre cette thèse de doctorat, d'avoir cru en moi et de m'avoir encouragée jusqu'au bout.

À mes chers frères et sœurs

Hubert, Pierre-Hugues, Bénédicte et Charline pour votre humour et nos retrouvailles toujours complices.

À ma belle famille

Sylvie, Gervais, Maxence, Ruxandra, Mélissandre, Loïc et Octave pour m'avoir chaleureusement accueillie dans cette famille adorable et bienveillante.

À mes grands-mères

Pour votre soutien sans faille depuis toutes ces années, votre éternelle jeunesse et votre humour.

À mes tantes, oncles, cousins et cousines

À mes amis

À mon amie d'enfance, Eléonore, pour ta joie de vivre contagieuse, ta créativité, ta bienveillance et ton soutien. À ma sœur de cœur, Priscille, pour ton courage et ton audace. À mon danseur de salon attitré, Alexis. Grâce à toi, j'ai pu retrouver toutes les références scientifiques que je croyais avoir perdues. À Christophe, Anne-Charlotte, Timothée, Morgane, Jérôme et à tous ceux que je n'ai pas cités et qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail de thèse.

À la mémoire de mes grands-pères ...

Table des matières

RESUME	3
ABSTRACT	4
PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	5
LISTE DES ABREVIATIONS	6
REMERCIEMENTS	9
PREAMBULE	19
PARTIE THÉORIQUE	21
CHAPITRE 1. LE STRESS	23
1. DEFINITION ET EVOLUTION DU CONCEPT DE STRESS.....	23
2. BASES NEUROBIOLOGIQUES ET NEUROENDOCRINIENNES DU PROCESSUS DE STRESS	24
a. <i>Le système nerveux autonome.....</i>	25
b. <i>Le système hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien.....</i>	26
3. MANIFESTATIONS PHYSIOLOGIQUES DU STRESS	26
4. EFFETS DU STRESS SUR LE CERVEAU	28
5. APPROCHE COGNITIVE DU STRESS	33
a. <i>Le modèle de la double évaluation de Lazarus et Folkman (1984).....</i>	34
b. <i>Le coping</i>	35
c. <i>Autres régulateurs psychosociaux de la réponse au stress</i>	37
6. STRESS, ATTENTION ET EMOTIONS	38
7. LES CONSEQUENCES DU STRESS	39
a. <i>Stress et troubles anxieux et dépressifs.....</i>	40
b. <i>Stress et addictions</i>	40
c. <i>Stress et maladies cardio-vasculaires.....</i>	40
d. <i>Stress et cancer</i>	41
e. <i>Stress et maladies infectieuses.....</i>	41
CHAPITRE 2. LA GESTION DU STRESS PAR LES THERAPIES COMPORTEMENTALES, COGNITIVES ET EMOTIONNELLES.....	43
1. LE CONTROLE RESPIRATOIRE ET LA RELAXATION MUSCULAIRE	44
a. <i>Le contrôle respiratoire</i>	45

b.	<i>La relaxation musculaire</i>	47
2.	LES TCC.....	47
3.	LA PLEINE CONSCIENCE ET L'ACCEPTATION.....	49
a.	<i>La pleine conscience ou Mindfulness</i>	49
b.	<i>Les thérapies d'acceptation et d'engagement</i>	55
4.	APPORT DU NUMERIQUE A LA GESTION DU STRESS PAR LES TCCE.....	56
CHAPITRE 3. LES PROGRAMMES DE GESTION DU STRESS EN LIGNE		57
1.	LES THERAPIES EN SELF-HELP.....	57
2.	LES INTERVENTIONS DE GESTION DU STRESS EN LIGNE PAR LES TCCE.....	58
3.	PRINCIPALES CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS DE LA LITTERATURE	60
CHAPITRE 4. LE BIOFEEDBACK DE VARIABILITE DE FREQUENCE CARDIAQUE		65
1.	LA VARIABILITE DE FREQUENCE CARDIAQUE	65
2.	VFC, STRESS ET PATHOLOGIES.....	66
a.	<i>VFC et stress aigu</i>	67
b.	<i>VFC et pathologies somatiques</i>	67
c.	<i>VFC et pathologies psychiatriques</i>	67
d.	<i>VFC et douleurs chroniques</i>	68
3.	LE BIOFEEDBACK	68
4.	LE BIOFEEDBACK D'ARYTHMIE SINUSALE RESPIRATOIRE	68
a.	<i>Procédé</i>	69
b.	<i>Protocole de Lehrer</i>	70
c.	<i>Présentation du procédé de BFB-BF du CHRU de Lille</i>	72
d.	<i>Evaluation du protocole de Lehrer</i>	72
PARTIE EXPÉRIMENTALE.....		77
CHAPITRE 1. DEVELOPPEMENT ET EVALUATION DE SEREN@CTIF		79
1.	PRESENTATION DU PROGRAMME.....	79
2.	EVALUATION DU PROGRAMME SEREN@CTIF : ETUDE DE FAISABILITE	85
3.	EVALUATION DU PROGRAMME SEREN@CTIF : ETUDE CONTROLEE RANDOMISEE	85
a.	<i>Contexte</i>	85
b.	<i>Objectifs de l'étude</i>	88
c.	<i>Méthodologie</i>	89
d.	<i>Analyse statistique</i>	95
e.	<i>Résultats</i>	98

f.	<i>Discussion</i>	111
g.	<i>Conclusions</i>	116

CHAPITRE 2 : MISE AU POINT D'UN NOUVEAU DISPOSITIF DE BIOFEEDBACK BASE SUR

L'ACTIVATION VAGALE117

1.	INTERET D'UN NOUVEAU BIOFEEDBACK BASE SUR L'ACTIVATION VAGALE	117
2.	ETAPES D'ELABORATION DE CE NOUVEAU BIOFEEDBACK DE VFC	118
a.	<i>Développement d'une nouvelle mesure d'activation parasympathique</i>	118
b.	<i>Evaluation de cette nouvelle mesure</i>	119
c.	<i>Comparaison de l'HFVI avec d'autres mesures de la VFC</i>	122
d.	<i>Conception d'un dispositif médical de surveillance de l'HFVI</i>	123
e.	<i>Développement d'un nouveau biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque basé sur l'activation vagale</i>	125
f.	<i>Adaptation du dispositif médical de surveillance de l'HFVI utilisé pour les procédures chirurgicales</i>	125
g.	<i>Choix d'une technique comportementale de gestion du stress adaptée à la pratique du BFB-HF</i>	127
3.	PREUVE DE CONCEPT	129
a.	<i>Méthode</i>	129
b.	<i>Analyse statistique</i>	133
c.	<i>Résultats</i>	133
d.	<i>Discussion</i>	135
e.	<i>Conclusion</i>	139

CHAPITRE 3. ELABORATION D'UN PROTOCOLE DE RECHERCHE : « INTERET D'UNE

NOUVELLE MESURE DE LA VARIABILITE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE DANS

L'EVALUATION DU STRESS : L'INDICE DE VARIABILITE DES HAUTES FREQUENCES.141

1.	BUT DE L'ETUDE	141
2.	OBJECTIFS	141
a.	<i>Objectif principal</i>	141
b.	<i>Objectifs secondaires</i>	142
c.	<i>Critères d'évaluation pour l'objectif principal</i>	142
d.	<i>Critères d'évaluation pour les objectifs secondaires</i>	143
3.	METHODOLOGIE.....	143
a.	<i>Type d'étude</i>	143
b.	<i>Procédure</i>	143

c.	<i>Plan expérimental</i>	146
d.	<i>Mesures</i>	146
e.	<i>Critères d'éligibilité</i>	148
f.	<i>Vérification des critères d'éligibilité</i>	149
g.	<i>Lieu de réalisation de la recherche</i>	149
h.	<i>Déroulement de la recherche</i>	149
i.	<i>Durée de la recherche</i>	151
j.	<i>Période d'exclusion à l'issue de la recherche</i>	151
4.	ANALYSES STATISTIQUES	151
a.	<i>Calcul du nombre de sujets nécessaires</i>	151
b.	<i>Méthode et stratégie d'analyse</i>	151
5.	RESULTATS ATTENDUS	153
6.	DISCUSSION	153
	SYNTHESE ET PERSPECTIVES	157
1.	RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS	157
a.	<i>Etude 1</i>	157
b.	<i>Etude 2</i>	157
2.	INTERET DE CES DEUX TYPES DE TECHNOLOGIES DANS LA GESTION DU STRESS	158
a.	<i>Intérêt de l'internet</i>	158
b.	<i>Intérêt du biofeedback de VFC</i>	159
3.	LIMITES QUE POSENT CES OUTILS	159
4.	PLACE DE L'HUMAIN	160
5.	PERSPECTIVES FUTURES	161
	CONCLUSION GENERALE.....	165
	BIBLIOGRAPHIE	167
	ANNEXES.....	219

Préambule

La gestion du stress a gagné en popularité cette dernière décennie dans le monde Occidental et a suscité un intérêt croissant auprès des communautés scientifiques et des professions médicales. Les recherches récentes en neurosciences apportent des preuves quant à l'effet néfaste du stress sur le cerveau et objectivent les bénéfices potentiels des techniques de gestion du stress basées sur les techniques psychocorporelles, cognitives, attentionnelles et émotionnelles, à la fois sur l'organisme et sur la santé physique et mentale. La gestion du stress par les thérapies comportementales cognitives et émotionnelles (TCCE) constitue une approche efficace pour la prévention des troubles psychiatriques et somatiques chez des sujets exposés au stress. Malgré leurs efficacités démontrées, elles restent encore peu accessibles. Les principales raisons sont le manque de connaissance de ces traitements, le coût, la stigmatisation, le manque de disponibilité de thérapeutes formés exerçant dans des centres médico-psychologiques engorgés. Les progrès liés au développement des nouvelles technologies pourraient permettre d'accroître l'accès à ces prises en charges efficaces et validées scientifiquement, d'autonomiser le patient et de le rendre acteur dans sa prise en charge. Le domaine de l'application des technologies de l'information et de la communication à la santé mentale et comportementale est actuellement en plein essor et fait l'objet de plus en plus d'études scientifiques.

Ce travail de thèse se propose d'explorer plus particulièrement deux modalités de gestion du stress utilisant des techniques de e-santé : la gestion du stress administrée sur internet et le biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque.

La partie théorique expose dans un premier temps une synthèse sur le stress et ses conséquences, puis définit les techniques de gestion du stress par les TCCE. Cette partie offre par la suite une revue de littérature sur les

programmes de gestion du stress en ligne accompagnée des principales recommandations retrouvées dans la littérature sur le développement de programmes de e-santé. Enfin, elle propose une revue de littérature sur le biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque existant actuellement dans la littérature, le biofeedback d'arythmie sinusale respiratoire.

La partie expérimentale propose deux études. La première étude concerne l'évaluation de l'efficacité d'un programme de gestion du stress en ligne par les TCCE, dans un essai contrôlé randomisé portant sur 120 patients présentant un trouble de l'adaptation avec anxiété et consultant en psychiatrie. Il s'agit du premier programme francophone de e-TCC dédié à la gestion du stress. Ce travail a fait l'objet de deux publications dans des revues internationales.

La deuxième étude concerne la mise au point d'un nouveau procédé. Pour l'introduire, nous apporterons des arguments sur l'utilité de développer un nouveau biofeedback de VFC directement basé sur l'activation vagale. Ensuite, les étapes d'élaboration de ce nouveau procédé que nous avons appelé « biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque hautes fréquences », seront exposées. Nous présenterons notamment une mesure innovante d'activation parasympathique développée au CHU de Lille et les avantages qu'elle offre pour l'élaboration de ce nouveau biofeedback. Cette présentation sera étayée par une preuve de concept portant sur plusieurs patients venus consulter en service de psychiatrie. Enfin, nous discuterons de ce nouveau procédé, de son efficacité potentielle et de l'intérêt de poursuivre ce travail par des essais contrôlés randomisés.

Dans la continuité de ce travail de recherche, nous aborderons les perspectives expérimentales qu'il offre et présenterons un protocole ayant été accepté par le pôle promotion interne du CHU de Lille.

PARTIE THÉORIQUE

Chapitre 1. Le stress

« Les espèces qui survivent ne sont pas les espèces les plus fortes, ni les plus intelligentes, mais celles qui s'adaptent le mieux aux changements » (*L'Origine des espèces*, Charles DARWIN).

1. Définition et évolution du concept de stress

Le stress est une réaction individuelle physiologique et psychologique face à un agent stressant. Ce dernier peut être psychologique, physique, chimique ou biologique. La réaction de stress est caractérisée par l'activation de différents systèmes biologiques, mentaux et comportementaux. Une réaction de stress est définie comme un état d'urgence de l'organisme en réponse à une homéostasie menacée (Chrousos, 2009 ; Selye, 1936).

Cannon, en 1929, décrit la réaction d'urgence d'animaux confrontés à une menace : « *fight or flight* » (combattre ou fuir). Quelques années plus tard, Hans Selye, père fondateur du concept de stress, décrit le « syndrome général d'adaptation » (1936). Sur la base d'études menées chez l'animal, il décrit cette réaction mettant en jeu les principales hormones surrénaliennes permettant de maintenir l'équilibre de l'organisme. Ce syndrome est décrit en trois phases qui se succèdent dans le temps : la phase d'alarme, la phase de résistance et la phase d'épuisement.

Au cours des 50 dernières années, le concept de stress a considérablement évolué, et notre compréhension de la neurobiologie sous-jacente s'est élargie. Plutôt que de considérer le concept de stress comme étant simplement un « système d'urgence », générateur d'un état négatif, les chercheurs en neurobiologie le conçoivent à présent comme un processus adaptatif à l'environnement, permettant à l'individu d'anticiper et de faire face à de

nouveaux défis (McEwen, 2020). Le stress est donc une réaction normale de l'organisme, ou « réaction d'adaptation ». Cependant, lorsqu'il dépasse certaines limites d'intensité et de persistance et qu'il devient incontrôlable, il peut nuire à la santé physique et mentale (McEwen, 2019 ; Spencer-Segal et Akil, 2019). Il existe par ailleurs de nombreux facteurs qui permettent de mieux comprendre l'effet délétère du stress.

Le concept de stress est un concept intégratif à la fois neurophysiologique, cognitif, comportemental, attentionnel et émotionnel. Aborder la question du stress, c'est aborder une complexité qui va du psychisme au moléculaire et vice-versa (inserm, 2011).

2. Bases neurobiologiques et neuroendocriniennes du processus de stress

Les progrès fulgurants accomplis dans le domaine des neurosciences ont permis de découvrir durant les années 1980-2000 l'essentiel de la neuroendocrinologie de l'adaptation que nous connaissons aujourd'hui (Chrousos et Gold, 1992 ; Johnson et coll., 1992 ; de Kloet et coll., 2005). Schématiquement, la réponse au stress implique deux voies humorales et nerveuses (Figure 1).

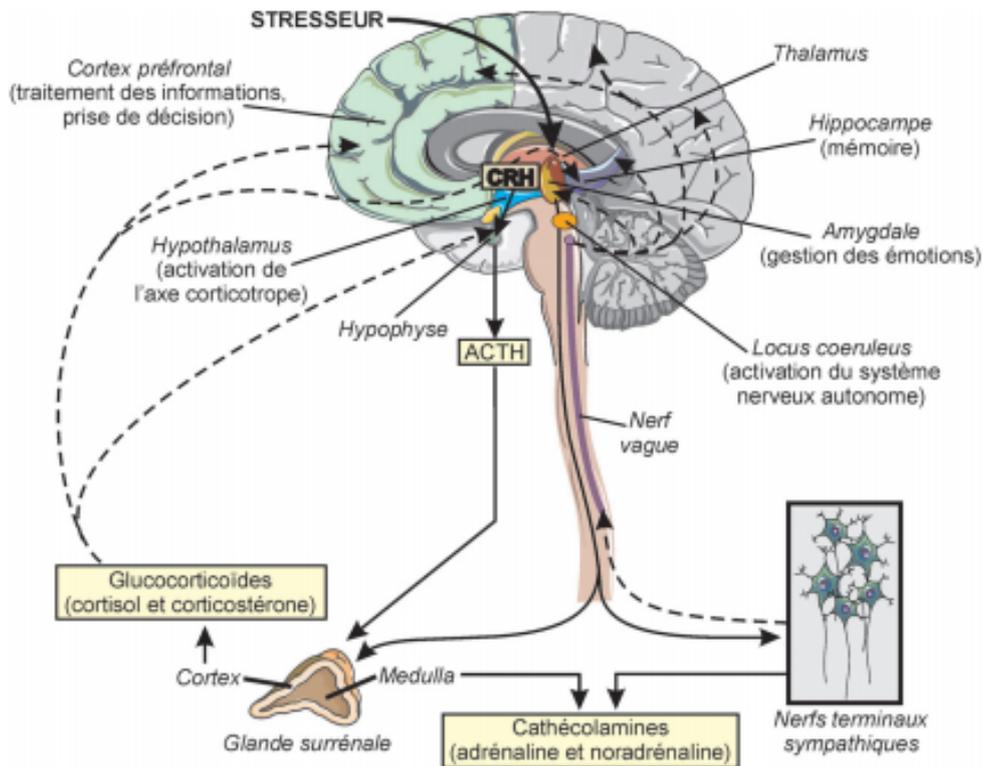


Figure 1. Neuroendocrinologie de la réponse au stress. Stress au travail et santé : situation chez les indépendants (Inserm, 2011).

a. Le système nerveux autonome

Le système nerveux autonome (SNA) est divisé en deux branches : le système nerveux sympathique (SNS) et le système nerveux parasympathique (SNPS). Le SNS est associé à l'action. Son rôle est de mettre l'organisme en état d'alerte et de le préparer à l'activité. Il innerve le cœur (cardio-accélérateur), les poumons (augmentation du rythme ventilatoire et dilatation des bronches) et les muscles lisses (contraction des artères). Ses médiateurs chimiques sont l'adrénaline et la noradrénaline. Le SNS fait également sécréter la sueur et ralentit la fonction digestive.

Les principales fonctions du SNPS sont de ralentir les fonctions de l'organisme et ainsi de conserver l'énergie. Antagoniste du SNS, il innerve le

cœur (cardio-modérateur), les poumons (ralentissement du rythme ventilatoire et constriction des bronches) et les muscles lisses (dilatation des artères). Son médiateur chimique est l'acétylcholine. Le SNPS accélère également la fonction digestive.

b. Le système hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien

Le stress stimule l'axe, que l'on appelle « axe corticotrope », qui aboutit à la libération de glucocorticoïdes (cortisol) par la corticosurrénale. Ce système est plus lent que le SNA car la transmission du message se fait par les hormones libérées dans le sang qui activent une autre structure, laquelle libère à son tour une substance et ainsi de suite. Un neuropeptide, le *corticotropin-releasing hormone* (CRH), est sécrété au niveau de l'hypothalamus et stimule l'hypophyse, libérant l'ACTH qui agit sur la corticosurrénale laquelle sécrète elle-même le cortisol.

3. Manifestations physiologiques du stress

Le SNS et le SNPS agissent de façon antagoniste comme une balance dynamique. Lors d'un stress, le SNS est prédominant et conduit à une élévation du niveau d'éveil physiologique. L'activation de ce système est très rapide car elle se fait par l'intermédiaire des neurones noradrénergiques centraux de Locus Coeruleus (LC) et du système sympathique, dont un des organes cibles est la glande médullosurrénale qui libère l'adrénaline et la noradrénaline dans la circulation sanguine. L'adrénaline et la noradrénaline vont avoir pour effet d'augmenter la fréquence cardiaque (FC), de diminuer la variabilité de fréquence cardiaque (VFC) (Kim et al., 2018), d'augmenter la

tension artérielle (Steptoe et Marmot, 2005), de redistribuer le sang vers les muscles et le cerveau, d'augmenter le diamètre de la pupille (Partalla et Suraka, 2003), de modifier le pattern respiratoire (Lundberg, 2006), ainsi que la conductance cutanée (Labbé et al., 2007) et de libérer de l'énergie stockée dans l'organisme. Cette réaction, que l'on appelle la réaction d'urgence, nous prépare à agir. Cela explique les manifestations d'éveil physiologique fréquemment observées chez l'humain soumis à des situations stressantes variées. Chez les animaux, ces réactions physiologiques s'accompagnent d'un comportement qui vise à soustraire l'organisme au stimulus stressant. En général, le stress peut entraîner un comportement agressif, des réactions de peur, de passivité, et peut également inhiber le comportement reproductif (libido), ainsi que l'appétit etc. Au repos, au contraire, le SNPS s'active, traduisant une diminution de l'état d'éveil physiologique et de la fréquence cardiaque.

Le SNA joue un rôle fondamental d'adaptation mais, lorsqu'il est hyperactif, il peut avoir des effets négatifs directs sur les organes périphériques, notamment le cœur. Aujourd'hui, nous connaissons mieux l'interconnexion entre le cerveau et le SNA, permettant de mieux saisir le lien entre émotion et physiologie cardiovasculaire. L'adaptabilité du SNA face aux demandes et aux stress permet à l'organisme de maintenir l'équilibre. A l'inverse, un manque de flexibilité et un système rigide exposent aux pathologies somatiques et psychiatriques. Le système nerveux central (cortex préfrontal, système limbique et moelle) est fortement impliqué dans la flexibilité du SNA permettant de réguler les réponses et de s'adapter aux demandes extérieures. Ce système central reçoit en retour des informations directement de la périphérie (cœur...) afin de permettre au cerveau de moduler sa réponse émotionnelle. En cas de rigidité du système, la réponse est moins adaptative. Une défaillance au niveau du contrôle vagal conduisant à une hyperactivité

sympathique en réponse au stress est proposée comme un modèle de l'anxiété (Thayer et Lane, 2000).

4. Effets du stress sur le cerveau

Des récepteurs du CRH ont été mis en évidence dans les régions du cerveau impliquées dans les émotions et dans la régulation du SNA. En 1968, les chercheurs ont fait une découverte importante : les glucocorticoïdes sécrétés au cours d'un stress aigu, en se liant à des récepteurs situés dans l'hippocampe et dans d'autres structures du cerveau comme l'amygdale, modulent les processus mis en jeu dans la réponse au stress (Mc Ewen et al., 1968). Ceci a conduit à avancer l'hypothèse que cette sécrétion de glucocorticoïdes pourrait être négative pour le cerveau et responsable de troubles anxieux et dépressif (Mc Ewen, 1998 ; Mc Ewen, 2006 ; Chrousos et Gold, 1992). L'hyperactivité de l'axe corticotrope est l'un des changements neurobiologiques les plus courants chez les patients dépressifs. Un dysfonctionnement de cet axe se manifeste chez environ 70% des patients dépressifs (Holsboer, 2000), ce qui pourrait expliquer le lien entre stress et dépression. Le stress perturbe également les fonctions métaboliques. La surproduction de CRH et par conséquent la perturbation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien a été rapportée dans l'obésité, le développement du syndrome métabolique et l'hypertension artérielle (Chrousos, 2009) (Figure 2).

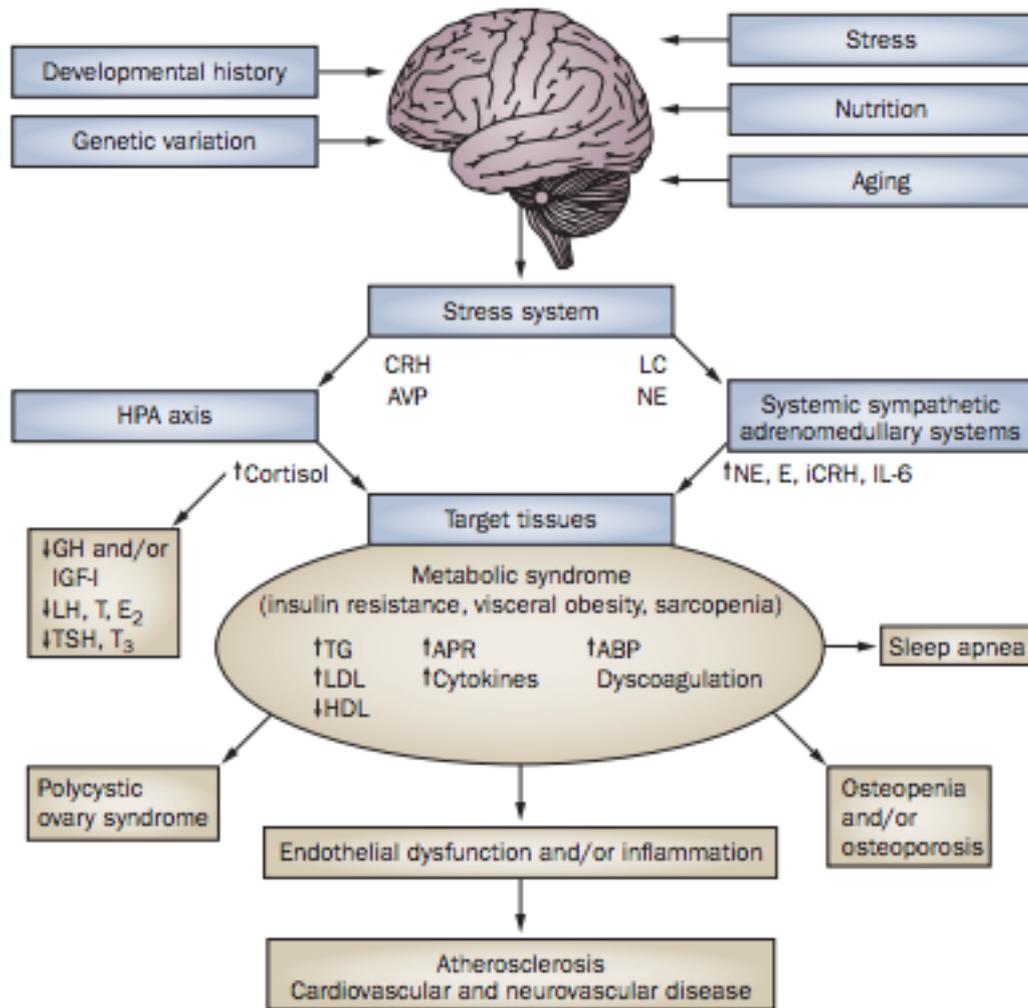


Figure 2. Stress et développement du syndrome métabolique (Chrousos, 2009).

Abréviations. ABP : tension artérielle ; ACTH : Hormone corticotrope ; APR : réactifs en phase aiguë ; AvP : Vasopressine arginine ; CrH : corticolibérine ; iCrH : CrH immunitaire ; E : épinéphrine ; e2 : oestradiol ; GH : hormone de croissance ; HPA : hypothalamo-hypophyso-surrénalienne ; iGF-i : facteur de croissance analogue à l'insuline ; IL-6 : interleukine-6 ; LC : Locus Coeruleus ; LH : Hormone Lutéinisante ; Ne : norépinéphrine ; T : testostérone ; TG : triglycérides.

Le cerveau subit un remodelage fonctionnel et structurel en réponse au stress d'une manière qui s'adapte dans des circonstances normales mais peut entraîner des dommages lorsque le stress est excessif (McEwen et Morrison, 2013). Des études récentes d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) chez l'homme ont mis en évidence les zones du cerveau qui s'activent lors d'un stress (et qui sont donc vulnérables à la plasticité cérébrale induite par le stress) : le cortex préfrontal (CPF), l'hippocampe, l'amygdale, et d'autres régions associées aux souvenirs liés à la peur et aux comportements d'autorégulation (McEwen & Morrison, 2013 ; McEwen & Gianaros, 2011). Les interactions entre ces régions du cerveau sont déterminantes concernant l'adaptation ou l'inadaptation, et donc l'altération ou non de la santé physique et mentale (McEwen & Gianaros, 2011). Une étude chez l'animal a mis en évidence qu'un stress chronique engendre une rétraction des dendrites apicales des neurones de la région CA3 de l'hippocampe. Cette réduction des dendrites apparaît aussi dans les neurones du cortex préfrontal médian et est associée à une altération de l'attention. Quelques mois après l'arrêt des stressseurs, les neurones reviennent à leur conformation d'origine, ce qui montre la plasticité de ces phénomènes (Liston et al., 2009). Le cortex préfrontal, l'hippocampe et l'amygdale sont interconnectés et s'influencent mutuellement à travers des activités neurales directes et indirectes. Des études ont aussi mis en évidence qu'un stress modéré à sévère semble augmenter le volume de l'amygdale et réduire le volume du CPF et de l'hippocampe (Davidson & McEwen, 2012), et en conséquence des troubles des fonctions cognitivo-émotionnelles (Figure 3). Le facteur neurotrophique issu du cerveau (BDNF) est lié à de nombreux aspects de la plasticité du cerveau. Le stress induisant un remodelage du cortex-préfrontal, de l'hippocampe et de l'amygdale coïncide avec l'évolution des niveaux de BDNF, soutenant son rôle de facteur trophique modulant la survie neuronale et régulant la plasticité synaptique (Grey et al., 2013).

Cependant, les glucocorticoïdes et autres molécules ont montré qu'ils agissaient conjointement avec le BDNF pour faciliter à la fois les changements moléculaires et morphologiques. Certaines formes de méditation de pleine conscience, ou *Mindfulness* ont démontré une réduction de la sécrétion de cortisol induit par le stress. Cette réduction de cortisol pourrait avoir des effets neuro-protecteurs en augmentant les niveaux de BDNF (Fan et al., 2013 ; Jung et al., 2012 ; Xiong et al., 2009).

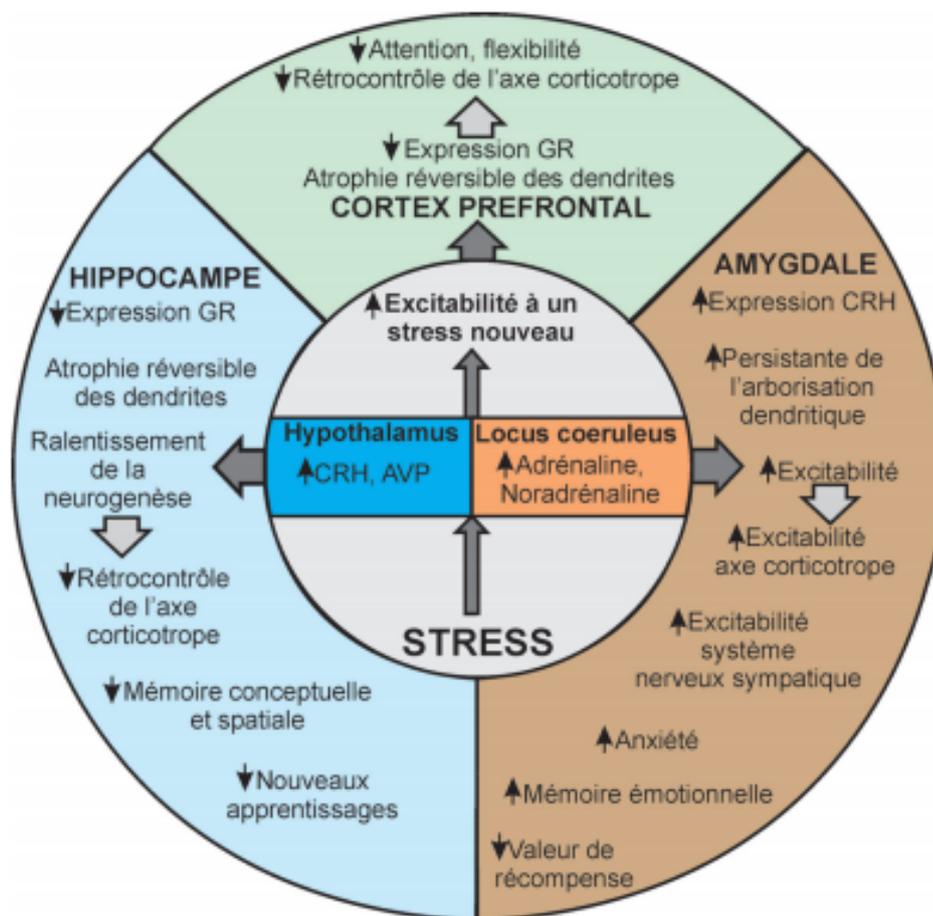


Figure 3. Effet du stress sur le cerveau. Stress au travail et santé : situation chez les indépendants (Inserm, 2011)

La vision récente de la biologie du stress a conduit au développement du concept d'« allostase » et de « charge/surcharge allostatique ». Mc Ewen, en 2020, propose un modèle (Figure 4) selon lequel l'allostase fait référence au processus actif d'adaptation et de maintien de la stabilité (ou homéostasie), par la production de médiateurs, comme le cortisol, qui favorisent l'adaptation. Cependant, si les perturbations de l'environnement sont trop importantes et inflexibles, le point d'équilibre doit être modifié à une « nouvelle norme », et cela peut être coûteux pour l'organisme. « La charge allostatique » se réfère au prix que le corps paie pour être contraint de s'adapter à des situations psychosociales ou physiques défavorables » (McEwen, 2000). Ces concepts mettent en évidence les effets protecteurs des multiples médiateurs de l'adaptation, ainsi que les dommages qui surviennent lorsque les mêmes médiateurs sont surutilisés ou dérégulés. Ce concept large et évolutif de la biologie du stress place le cerveau au centre de la réponse, car il intègre des informations sur l'environnement interne et externe et façonne les réponses aux niveaux systémique et comportemental (McEwen, 1998). Le cerveau est un organe vulnérable qui peut être endommagé par le stress toxique, mais il est également capable de plasticité adaptative et de résilience. Cette plasticité existe tout au long de la vie. Certaines périodes sont moins propices à la plasticité adaptative telles que le début de la vie et l'adolescence. Les adaptations neuronales à l'environnement sont cumulatives tout au long de la vie. Selon Mc Ewen, les troubles psychiatriques, addictifs et neurologiques sont souvent déclenchés ou aggravés par des facteurs de stress.

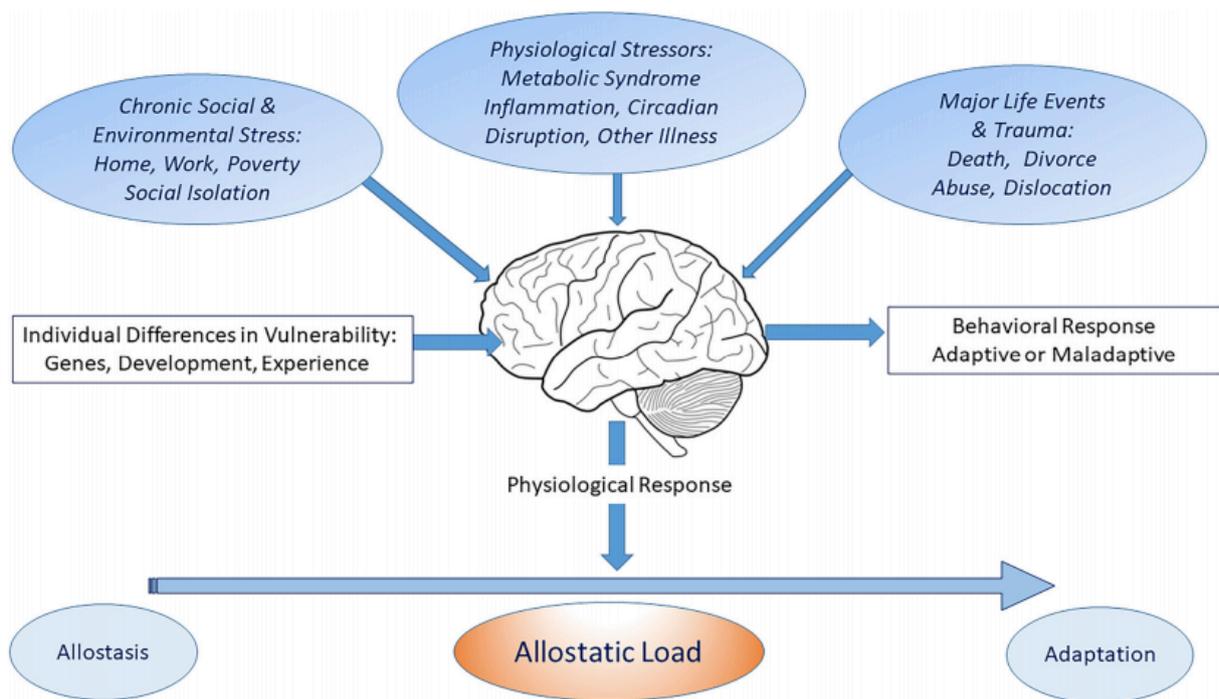


Figure 4. La charge allostatique (Mc Ewen, 2020).

5. Approche cognitive du stress

Depuis les années 1980, sous l'influence du psychologue américain Richard Lazarus, le stress est re-conceptualisé sous une approche psychologique globale. Il est moins défini par une simple réponse que par une transaction entre la personne et son environnement nécessitant une adaptation et susceptible de menacer son bien-être. A partir de cette définition, l'intérêt se porte sur la réponse au stress et sur tous les éléments qui le conditionnent. Lazarus (1966) propose une approche cognitive du stress dans laquelle la réponse au stress ne dépend pas du stressor, mais de l'évaluation et de la signification données à la situation par l'individu. Celles-ci définissent la présence ou l'absence de stress. Les deux processus fondamentaux de la

réponse au stress identifiés sont : l'évaluation cognitive (primaire et secondaire) et le *coping* (littéralement « stratégies d'adaptation »).

a. Le modèle de la double évaluation de Lazarus et Folkman (1984)

Face à une situation stressante, nous procédons instantanément à son évaluation, de manière subjective. Deux éléments seront appréciés :

- La menace que peut contenir la situation (évaluation primaire).
- Les ressources en notre possession pour y faire face (évaluation secondaire).

Ces évaluations dépendent de notre personnalité, de nos expériences passées et des souvenirs que nous avons gardé de situations semblables ou du passé. Ces évaluations vont déterminer le déclenchement ou non de la réaction de stress. Trois formes sont donc possibles : (1) La situation est évaluée comme étant non menaçante : réaction de stress faible ou nulle ; (2) la situation est évaluée comme étant menaçante. Les ressources pour y faire face sont suffisantes : réaction de stress faible ou nulle ; (3) la situation est évaluée comme étant menaçante. Les ressources pour y faire face ne sont pas suffisantes : réaction de stress marquée.

C'est pourquoi, en terme scientifique, nous parlons de « stress perçu » pour évaluer s'il y a ou non un stress psychologique. Percevoir, dans une situation, qu'il y a un enjeu et en même temps que nous pouvons y faire face est l'attitude psychologique qui transforme le stress en challenge, et le stress négatif en stress positif.

b. Le coping

Ce mot d'origine anglo-saxon représente l'ensemble des moyens et stratégies mis en œuvre pour affronter les stressseurs. Il désigne tout effort d'adaptation mis en œuvre face à une situation perçue comme stressante, réellement dangereuse ou non. Ainsi, Lazarus et Folkman (1984) définissent le *coping (to cope with)* comme « l'ensemble des efforts cognitifs et comportementaux destinés à maîtriser, réduire ou tolérer les exigences internes ou externes qui menacent ou dépassent les ressources de l'individu ». Dans le modèle de Lazarus, le coping est présenté en deux grandes catégories : les stratégies centrées sur le problème et les stratégies centrées sur l'émotion.

i. Les stratégies centrées sur le problème

Elles comportent tous les plans d'action dirigés vers une modification, un évitement ou une minimalisation de l'impact du stressseur. Plusieurs formes de remédiation du stress sont identifiées : (1) La résolution de problèmes : elle consiste en une approche structurée du problème ; (2) la re-conceptualisation : il s'agit de prendre du recul pour mieux appréhender le problème ; (3) la réévaluation positive : elle consiste à voir le côté positif de chaque événement ; (4) la confrontation : l'idée est de se confronter à la source du problème pour la résoudre.

ii. Les stratégies centrées sur l'émotion

Elles font appel aux mécanismes suivants : (1) la distanciation : il s'agit de prendre du recul et de dédramatiser la situation ; (2) L'autocontrôle émotionnel : il permet au sujet de garder ses émotions pour soi ; (3) La fuite, l'évitement : il peut s'agir d'un évitement direct de la confrontation au problème mais aussi un évitement indirect (fuite dans le sommeil, la

nourriture, l'alcool, les médicaments et la drogue) ; (4) L'auto-accusation : le sujet s'en prend à lui-même et se considère à l'origine de ses problèmes.

iii. Les stratégies centrées sur la recherche de soutien social

Cette autre forme de *coping* a été plus récemment définie. Le soutien social se décompose en : (1) Soutien informationnel : les individus vont chercher des informations concernant le problème auprès de leur entourage ; (2) Soutien émotionnel : il s'agit de la recherche de réconfort auprès de l'entourage.

iv. Stratégies fonctionnelles et dysfonctionnelles

De nombreuses recherches sur le coping ont été développées par le courant de la psychologie de la santé avec pour but de mieux évaluer la façon de faire face à un événement (souvent un problème de santé ou un traumatisme). En se fondant sur les recherches actuelles, certaines stratégies seraient plus fonctionnelles que d'autres et seraient bénéfiques à court et à long terme pour la santé (Servant, 2012).

Les stratégies « fonctionnelles » peuvent être répertoriées de la manière suivante: (1) l'acceptation de la crise ; (2) la restitution du problème dans son contexte ; (3) la recherche d'informations et d'aides matérielles ; (4) la recherche de support social ; (5) le partage des émotions négatives ; (6) la résolution de problèmes (identification de problèmes spécifiques, développement de réponses actives au problème, recherche et analyse de solutions alternatives) ; (7) l'autocontrôle (contrôle de soi, réassurance, remise en question).

Les stratégies « dysfonctionnelles » peuvent être répertoriées de la manière suivante : (1) la négation de l'évènement (le déni) ; (2) la mise à distance ; (3) l'évasion (penser vivre dans un monde parfait où tout se passe toujours bien) ; (4) l'évitement (éviter l'information, éviter les solutions alternatives) ; (5) la

fuite (dans le sommeil, les médicaments, etc.) ; (6) la répression des émotions négatives ; (7) la pensée en mode « tout ou rien » ; (7) l'isolement.

c. Autres régulateurs psychosociaux de la réponse au stress

i. Le support social

Des facteurs sociaux modulent l'impact des événements stressants et stress quotidiens. Par exemple, le soutien de l'entourage joue un rôle protecteur sur cet impact, alors que les effets négatifs sont plus marqués en cas d'isolement social. Plusieurs études mettent en évidence un effet positif global d'un bon support social sur la santé (eg. House et al., 1988). Ce dernier se révèle être un facteur protecteur face au stress. Selon Steptoe (1991), trois composantes principales peuvent être prises en compte dans une stratégie d'accompagnement : (1) L'intimité affective et l'empathie ; (2) l'aide matérielle ou des services ; (3) l'apport d'informations et de conseils de personnes connaissant bien un problème spécifique.

ii. Le tempérament

Certaines personnalités présentent une manière de réagir et d'aborder l'environnement les rendant particulièrement sensibles aux effets du stress. L'exemple le plus caractéristique est la relation entre le « type A » et les pathologies coronariennes (Dudek et al., 2001). Les personnalités de « type A » sont définies comme étant des personnes en recherche de défi et de compétition, ayant une tendance à réagir de façon agressive aux contrariétés. Ce comportement amène l'organisme à libérer plus de cortisol et d'adrénaline par rapport à celui d'une personnalité opposée, ce qui pourrait à long terme engendrer des effets négatifs sur l'appareil cardiovasculaire. Un autre exemple

a été proposé avec le type C, marqué par une tendance à réprimer et à interioriser les émotions. Cette tendance serait liée à un plus grand risque de développer un cancer. A l'inverse, en s'adaptant mieux au stress, certaines personnalités pourraient être protectrices.

6. Stress, attention et émotions

Dans la dernière partie de ses travaux, Lazarus (1991), insiste sur le rôle de l'émotion, sur les conséquences du stress ainsi que sur les mécanismes de *coping*. Les émotions apparaissent comme étant un modérateur important de la réponse au stress. Selon cet auteur, elles sont pourvues d'une fonction d'adaptation. Elles jouent un rôle dans le traitement de l'information et donc dans la manière de faire face au stress de façon immédiate ou différée. L'émotion intervient à toutes les étapes de l'évaluation d'une situation, du traitement jusque l'appréciation de ses conséquences.

Depuis les années 2000, l'émotion a pris une place importante en psychopathologie, à la fois dans les troubles anxieux et dépressifs et dans le développement de la *Mindfulness* (Philippot, 2011). Dans la plupart des troubles émotionnels, on constate la présence de biais attentionnels. Selon Heeren & Philippot (2010), la littérature met plus particulièrement en avant deux processus. D'une part, de nombreuses études ont pu mettre en évidence une « capture automatique de l'attention par les stimuli prototypiques des préoccupations du sujet » (eg. Mogg, Philippot & Bradley, 2004; Pishyar, Harris, & Menzies, 2004). D'autre part, des difficultés à désengager le focus attentionnel de ces mêmes stimuli aversifs ont également été constatées (eg. Amir, Elias, Klumpp, & Przeworski, 2003). Certains chercheurs ont étudié l'effet de la réduction de ces biais sur la régulation émotionnelle (eg. Amir, Weber, Beard, Bomyea, & Taylor, 2008; MacLeod, & Bridle, 2009) et tirent la conclusion suivante : ré-entraîner la capacité de désengagement de

l'attention des stimuli aversifs et de réengagement vers de nouveaux stimuli amène à une diminution du niveau de symptomatologie. De façon plus précise, le réentraînement attentionnel réduit la vulnérabilité émotionnelle à des stressseurs (eg. Amir et al., 2008). La pleine conscience est l'une des interventions basées sur l'acceptation des émotions qui va permettre de ré-entraîner l'attention.

Dans la transaction environnement-individu, l'émotion joue un rôle déterminant et mérite d'être prise en compte. La gestion des émotions est une dimension importante dans le traitement du stress.

7. Les conséquences du stress

Le stress est responsable du développement et de l'aggravation d'un grand nombre de pathologies somatiques et psychiatriques, comme les troubles anxieux et dépressifs, les maladies cardio-vasculaires, les addictions, les maladies infectieuses et les cancers (pour une revue, voir Cohen et al., 2019). Lorsqu'un état anxieux consécutif à un évènement de vie stressant entraîne une gêne importante voire un handicap, on parle de trouble de l'adaptation avec anxiété (TAA). Le sujet reste préoccupé par l'évènement, ne parvient pas à s'en détacher et présente des symptômes physiques, émotionnels et comportementaux. Le terme anglo-saxon « troubles liés au stress » englobe le syndrome de stress post-traumatique, les réactions de stress aiguës, les troubles de l'adaptation et autres réactions de stress. Les maladies communément appelées « psychosomatiques », comme les migraines, l'hypertension artérielle, l'asthme, les ulcères, les colopathies ou les « maladies de système », comme la polyarthrite, le psoriasis ou la rectocolite sont également concernées par le stress, jouant un rôle dans le déclenchement et l'évolution du problème.

a. Stress et troubles anxieux et dépressifs

Des événements de vie stressants prédisent l'apparition de symptômes dépressifs, d'anxiété et de peur, eux-mêmes facteurs de risque de dépression (Gotlib & Joormann 2010, Hammen 2016, Turner et al.1995). Ces événements de vie stressants jouent un rôle à la fois dans le développement et la récurrence d'un trouble dépressif majeur (Hammen 2005, Monroe et al. 2009). Environ 20% à 25% des personnes qui vivent des événements de vie stressants majeurs développent une dépression (Van Praag, 2004). Les personnes qui développent une dépression sont entre 2,5 et 9,4 fois plus susceptibles d'avoir vécu un événement de vie stressant majeur avant le début de dépression (Kendler et al., 2000 ; Monroe et al., 2009 ; Slavich et Irwin 2014).

b. Stress et addictions

Les événements de vie stressants sont en effet des facteurs de risque pour le développement d'addictions avec ou sans substance (eg. Cadet, 2016 ; Sinha & Jastreboff, 2013 ; Yau & Potenza, 2013). Le stress peut également être à l'origine de rechutes addictives. Certains auteurs ont mis en évidence une association significative forte entre les pensées répétitives négatives et la consommation excessive ou les problèmes liés à l'alcool (Devynck, Rousseau & Romo, 2019).

c. Stress et maladies cardio-vasculaires

De nombreuses études ont démontré que l'exposition à des facteurs de stress chroniques quotidiens et / ou à un traumatisme psychologique grave est

associé à un risque accru de développer une maladie cardiovasculaire (Steptoe & Kivimaki 2013, Dimsdale, 2008). Les facteurs de stress chroniques sont également associés à une aggravation du pronostic de la maladie cardiovasculaire chez les patients présentant déjà la maladie (Kivimäki & Steptoe, 2018), et à une augmentation du risque de décès. En termes de facteurs de stress, l'isolement social et la solitude sont associés à un risque accru de 50% d'événements cardiovasculaires (risque relatif = 1,5, IC à 95% : 1,2–1,9) (Steptoe et al., 2013). Le stress au travail est associé à un risque accru de 40% de développer une maladie cardio-vasculaire (risque relatif = 1,4, IC à 95% : 1,2–1,8) (Steptoe et al., 2013).

d. Stress et cancer

La recherche expérimentale sur les animaux a mis en évidence que le stress contribue à l'initiation et à la croissance de tumeurs cancéreuses. Chez l'homme, des recherches indiquent que le stress affecte les processus pathogènes clés du cancer, tels que les défenses antivirales, la réparation de l'ADN et le vieillissement cellulaire (Antoni et al., 2006). Une méta-analyse récente confirme le rôle important du stress chronique dans le vieillissement, le développement du cancer, la croissance du cancer et les métastases (Kruk et al., 2019).

e. Stress et maladies infectieuses

Le stress psychologique est considéré comme étant un potentiel cofacteur dans la pathogénèse de maladies infectieuses, influençant le début et l'évolution de certaines pathologies infectieuses, comme le VIH/SIDA, l'herpès ou la grippe (Yan et al., 2020 ; Biondi et Zannino, 1997; Aiello et al., 2010; Chida & Mao, 2009). Concernant le VIH/SIDA, les individus différents

en ce qui concerne le taux de progression à travers les phases successives de l'infection au VIH. Certains restent asymptomatiques pendant de longues périodes et répondent bien aux traitements médicaux, tandis que d'autres évoluent rapidement vers l'apparition du SIDA et développe de nombreuses complications. Le stress peut expliquer une partie de cette variabilité de la progression du VIH. De plus, un lien entre le stress et la progression du VIH a été mis en évidence (Vedhara et Irwin, 2005). De plus, le stress peut influencer le cours des maladies virales auxquelles les personnes vivant avec le VIH sont particulièrement sensibles (Pereira et al., 2003). Le stress influence l'évolution du VIH via l'augmentation de l'activité du système nerveux autonome (Cole et al., 2003). Le stress est également impliqué dans le déclenchement et la réactivation de l'herpès et dans le déclenchement de virus tels que la grippe (pour une revue, voir Pedersen et al., 2010).

Il apparaît alors nécessaire de prévenir les nombreuses conséquences négatives du stress en proposant des programmes de gestion du stress efficaces et validés scientifiquement.

Chapitre 2. La gestion du stress par les thérapies comportementales, cognitives et émotionnelles

La gestion du stress est une approche spécifique, regroupant un ensemble de mesures éducatives et psychothérapeutiques, destinées à limiter l'effet des contraintes et des pressions extérieures sur le bien-être et la santé. Son objectif est d'augmenter la capacité d'un individu à faire face à des situations stressantes, et de lui permettre d'atteindre un niveau satisfaisant de contrôle cognitif et émotionnel pour réduire les conséquences négatives du stress.

Si certaines études concluent à l'intérêt des interventions de gestion du stress, le problème principal de cette approche réside dans son manque de description explicite. L'évaluation est difficile en raison de la diversité des techniques et des protocoles utilisés, des populations concernées et des critères d'efficacité (diminution des symptômes subjectifs, paramètres biologiques, diminution de la morbidité, de la mortalité, amélioration de la qualité de vie, réduction des arrêts de travail, des coûts médico-sociaux, etc. (Ong et al., 2004). Il semble donc nécessaire de mieux sélectionner les populations étudiées, de mieux définir les objectifs et les critères d'efficacité, ainsi que d'apporter une description précise des techniques afin de permettre la reproductibilité (nombre de séances, déroulement ...).

La thérapie comportementale et cognitive (TCC) est le traitement de première intention pour les troubles anxieux (Cuijpers et al., 2014; Otte, 2011). Elle combine des interventions comportementales et cognitives dans une approche orientée problème et action (Beck, 2011). De nombreuses études ont montré que la TCC est un traitement efficace pour réduire le stress et l'anxiété chez les sujets atteints de pathologies somatiques telles que les maladies cardiovasculaires (Turner et al., 1995; Campbell et al., 2012), le

diabète (Attari; 2006), la fatigue chronique (Lopez et al., 2011), ainsi que chez les sujets présentant un niveau élevé de stress ou d'anxiété perçue, en particulier au travail (Bhui et al., 2012). Plus récemment, une « troisième vague des TCC », proposant une nouvelle approche basée sur la pleine conscience et sur l'acceptation a été étudiée, spécialement dans une optique de réduction du stress. Ces deux approches, proposées de façon indépendante, peuvent être intégrées dans des programmes que nous pouvons appeler « thérapies comportementales, cognitives et émotionnelles » (TCCE).

Les programmes de gestion du stress par les TCCE pourraient être une réponse efficace pour la gestion du stress. Les techniques utilisées peuvent être regroupées en trois grandes catégories : les interventions de respiration et de relaxation, les TCC classiques, la pleine conscience et l'acceptation.

1. Le contrôle respiratoire et la relaxation musculaire

Les interventions de relaxation induisent une réponse physiologique dans le corps qui est opposée à celle de la réponse au stress (Manzoni et al., 2008). Les techniques de respiration et de relaxation les plus couramment utilisées pour la gestion du stress dans différentes populations sont le contrôle respiratoire et la relaxation musculaire. Le contrôle respiratoire est une technique de TCC proposée depuis de nombreuses années dans le traitement du trouble panique (Clark, 1986 ; Barlow, 2002). La relaxation musculaire est elle aussi depuis longtemps intégrée aux programmes de TCC des troubles anxieux.

a. Le contrôle respiratoire

Le contrôle respiratoire implique une respiration lente et profonde, ciblant une fréquence spécifique de six respirations par minute (0.1 Hz). Respirer à cette fréquence respiratoire a pour conséquence d'augmenter la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC) (eg. Eckberg, 1983 ; Bernardi et al., 2001 ; Sin et al., 2010) et d'améliorer l'arythmie sinusale respiratoire (ASR) (eg. Peng et al., 2004 ; Vaschillo et al., 2006), le phénomène par lequel la fréquence cardiaque augmente pendant l'inhalation et diminue pendant l'expiration. Ce phénomène est considérablement plus marqué à des fréquences respiratoires plus lentes (6 cycles respiratoires par minute), par rapport à une fréquence respiratoire normale au repos (12 à 15 cycles respiratoires chez l'adulte sain). En effet, la différence entre les fréquences cardiaques maximales et minimales est maximisée (Bertram et al., 1998 ; Julien, 2006; Elghozi et Julien, 2007). Le contrôle respiratoire permet d'activer le baroréflexe (Radaelli et al., 2004 ; Pitzalis et al., 1998, Brown et al., 1993 ; Beda et al., 2014 ; Eckberg et al., 1980), mécanisme homéostatique permettant de maintenir la tension artérielle à un niveau presque constant. Cela a donc pour effet de limiter les fluctuations de la tension artérielle (Hsieh et al., 2003 ; Elstad, 2012). Le contrôle respiratoire agit sur le SNA en augmentant l'activation vagale (ou parasympathique) (Chang et al., 2013 ; Zhang et al., 1997), et en optimisant probablement l'équilibre sympatho-vagal (Vidigal et al., 2016).

Des exercices de contrôle respiratoire ont été proposés comme nouvelles thérapies dans une variété d'états pathologiques, comme dans l'épilepsie (Yuen et Sander, 2010), où le stress est le déclencheur le plus courant des crises (Sawyer et Escayg, 2010) et des changements physiologiques ont été mis en évidence (Novak et al., 1999; Mativo et al., 2010). Ces techniques de relaxation impliquant une respiration lente et profonde se sont révélées efficaces pour traiter une variété de troubles cardiorespiratoires où le stress

est l'un des facteurs étiologiques, notamment l'insuffisance cardiaque chronique, l'hypertension, l'anxiété et la dépression (Brown et Gerbarg, 2005; Jerath et al., 2006).

Une méta-analyse récente (Zaccaro et al., 2018) met en évidence une corrélation positive entre l'augmentation de la VFC, l'augmentation des ondes alpha et la diminution des ondes thêta sur l'EEG lors de techniques de respiration lente, associée à une réduction de l'anxiété, de la dépression, de la colère ou de la confusion (Fumoto et al., 2004; Yu et al., 2011; Park and Park, 2012).

Noble et Hochman (2019) proposent un modèle physiologique pour expliquer les changements physiologiques induits par la respiration lente et pouvant expliquer la réponse de relaxation : des afférents sensoriels sont activés pendant la respiration lente et profonde. Ces afférents sensoriels sont reliés à certaines régions du cerveau, notamment le noyau du tractus solitaire (NTS) via le nerf vague (Malpas, 2002; Carr et Undem, 2003; Kubin et al., 2006). Le NTS, une station relais pour toutes les entrées afférentes vagales, intègre ces signaux et envoie des connexions synaptiques divergentes à diverses régions du cerveau, en particulier : le locus coeruleus (LC) via des projections glutamatergiques, (Yackle et al., 2017), le noyau central de l'amygdale (CeA) et le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus (PVN). Ce phénomène peut expliquer l'effet d'une respiration lente et profonde sur l'induction d'un état de relaxation et la diminution de l'anxiété.

D'autre part, même si cela n'est pas spécifié dans toutes les études, il est plausible que la majorité des techniques de respiration lente soient effectuées via la respiration nasale (Jerath et al., 2006). Un effet de la respiration nasale sur l'activité du cortex piriforme, de l'amygdale et de l'hippocampe a été clairement démontré chez l'homme (Zelano et al., 2016).

b. La relaxation musculaire

Edmun Jacobson, en 1938, met en avant la relation entre l'état de tension musculaire et la tension psychique. Le principe de la relaxation musculaire consiste à mettre en tension un groupe musculaire puis de se centrer sur la sensation de détente. Différents groupes musculaires sont successivement soumis à cette contraction-décontraction pour obtenir une réduction du tonus musculaire de l'ensemble du corps. A partir de la relaxation musculaire, une réponse globale de relaxation à la fois physiologique et psychique est obtenue. Des techniques abrégées inspirées de la méthode de Jacobson ont été proposées et s'intègrent dans presque tous les modules de TCC des troubles anxieux. Öst a développé une technique appelée relaxation appliquée qui ne se limite pas à l'apprentissage de la détente mais représente un véritable outil pour gérer les situations anxieuses dans la vie quotidienne (Öst, 1987, 1995, 2000).

La combinaison du contrôle respiratoire et de la relaxation musculaire a montré son efficacité sur la réduction de l'anxiété et du stress perçu dans les troubles anxieux (Kim et al, 2018).

2. Les TCC

Beaucoup d'études ont montré l'efficacité des TCC dans la dépression et l'anxiété, mais peu d'études ont été menées dans le stress ou les « troubles liés au stress » (Hofmann et al, 2012). Selon Beck, l'approche cognitive pour le traitement des réactions de stress est focalisée sur l'assouplissement des schémas cognitifs, la modification des pensées dysfonctionnelles et l'amélioration de la capacité d'un individu à y faire face efficacement (Pretzer,

Beck & Newman, 2002). Un programme de gestion du stress avec une approche comportementale et cognitive inclut des éléments tels que la conscience du stress, l'entraînement à la relaxation, l'identification des pensées dysfonctionnelles, la restructuration cognitive, l'entraînement à la résolution de problèmes, l'entraînement à l'affirmation de soi, la gestion de la colère et la gestion du temps.

Dans l'approche TCC, différents aspects du problème sont identifiés, et les traitements spécifiques sont proposés pour répondre à ces problèmes. Pour le stress, la cible spécifique inclut des aspects comme l'éveil physiologique, la tension musculaire, les inquiétudes cognitives et le comportement d'évitement. Les modules de traitement sont développés pour adresser chacune de ces cibles comportementales, incluant l'entraînement à la relaxation, la respiration, l'exposition et la restructuration cognitive. Chaque composante reflète un niveau qui peut être décrit et démontré. L'intervention se focalise sur l'apprentissage pour faire face aux stressseurs quotidiens et optimiser son propre usage des ressources personnelles et sociales. Meichenbaum a développé la première intervention de gestion du stress cognitive et comportementale, qui est appelée l'entraînement à l'inoculation du stress (Meichenbaum & Novaco, 1985). Le programme est une combinaison de techniques de relaxation, de restructuration cognitive, de régulation émotionnelle, de stratégie de résolution de problème, de compétence en communication interpersonnelle, d'acceptation, de compétence d'auto-enseignement et de diverses méthodes attentionnelles. L'entraînement à l'inoculation du stress a rarement été évalué d'une manière contrôlée.

Plus récemment, la gestion du stress par les TCC, combinant des techniques comportementales et cognitives et de l'entraînement à la relaxation, a été proposée dans un format structuré. Plusieurs études ont démontré l'efficacité des programmes de TCC sur l'influence de paramètres physiologiques et

psychologiques et sur les résultats de santé chez des patients présentant un cancer du sein (Antoni et al., 2009 ; Gudenkauf et al., 2015), chez des patients séropositifs symptomatiques (Brown & Venable, 2008), et chez des patients hypertendus (Rainforth et al., 2007).

La plupart des études de gestion du stress par les TCC ont été menées dans le contexte du travail. Une méta-analyse menée par Richardson et Rothstein (Richardson & Rothstein, 2008) sur le stress au travail montre un effet de taille modéré ($d=0.53$) pour tous les types d'interventions du stress. Cette revue systématique rapporte que la thérapie comportementale et cognitive était l'option la plus efficace pour soulager le stress et que les effets étaient clairement les plus importants ($d=1$). Étant donné l'effet positif de ces deux interventions de relaxation et de la TCC, la combinaison de ces deux types d'interventions brèves sous la forme de gestion du stress par les TCC peut-être recommandée.

3. La pleine conscience et l'acceptation

a. La pleine conscience ou Mindfulness

La pleine conscience est définie par le fait d'être dans le moment présent et d'accepter les pensées et les sensations comme ils se produisent d'une manière non-jugeante (Baer, 2003). Elle consiste au départ en une importation d'une pratique méditative bouddhiste dans le champ de la clinique. La réduction du stress basée sur la pleine conscience, connue dans les pays anglo-saxons sous le nom « *Mindfulness-based stress reduction (MBSR)* », est un programme de méditation standardisé pour changer les réponses habituelles aux situations stressantes (Kabat-Zinn, 2003). Le MBSR comprend trois techniques différentes : le body scan, la méditation assise, le yoga Hatha, qui incluent des

exercices de respiration, des étirements simples et des exercices de posture. Des exercices informels, comme la méditation assise, la conscience des événements plaisants et non-plaisants, la conscience de la respiration, et la conscience délibérée des activités routinières et des événements sont inclus dans le programme. Théoriquement, la pleine conscience devrait réduire le stress en permettant aux individus de changer significativement leur expérience en faisant attention au moment présent avec une attitude curieuse et d'acceptation. Elle permettrait de réduire la vulnérabilité cognitive au stress et la détresse émotionnelle (Bishop, 2004). La pleine conscience est considérée comme étant un médiateur des effets des interventions sur le stress, étant associée à un plus haut niveau d'autorégulation, ce dernier pouvant faciliter certains comportements et engendrer moins d'évitements (Bohlmeijer et al., 2010). Certaines études ont mis en évidence l'effet significatif du MBSR sur la réduction du stress perçu par comparaison à l'absence de traitements. Cela a été observé dans différentes populations : chez des sujets sains (Sharma et al., 2014 ; Chiesa & Serretti, 2009), chez des patients présentant une maladie vasculaire (Abbott et al., 2014) ; et chez des employés (Janssen et al., 2018). Une méta-analyse récente met en évidence l'efficacité des interventions basées sur la pleine conscience pour l'amélioration d'un certain nombre de troubles psychiatriques. Les effets les plus importants ont été retrouvés pour la dépression, la douleur, le tabagisme et les troubles addictifs (Goldberg et al., 2018). A ce jour, aucun essai contrôlé randomisé évaluant l'efficacité de la pleine conscience pour le trouble d'adaptation avec anxiété n'a été mené.

i. Mécanismes psychologiques de la pleine conscience

Certains chercheurs se sont intéressés aux mécanismes et processus sous-tendant l'efficacité de la pleine conscience. Dans un article de synthèse, Heeren & Philippot (2010), discutent du modèle de changement de la pleine

conscience initialement proposé par Baer (2003). Ce modèle est articulé autour de cinq types de processus : l'exposition, les changements cognitifs, l'acceptation, la gestion de soi et la relaxation.

Exposition

La réduction des réponses émotionnelles conditionnées ne forme pas un objectif thérapeutique de la pratique de la pleine conscience. Cependant, cette réduction implique dans une large mesure des processus d'exposition prolongée avec prévention de la réponse d'évitement. Des chercheurs ont mis en évidence que durant l'exposition, centrer le focus attentionnel sur les éléments uniques de l'expérience émotionnelle réduisait l'intensité émotionnelle (Philippot, Baeyens, & Douilliez, 2006).

Changements cognitifs et métacognitifs

De nombreuses études ont exploré les processus cognitifs qui sous-tendent l'efficacité de la pratique de la pleine conscience. La pleine conscience a un effet sur le mode cognitif avec lequel l'information émotionnelle est traitée (Heeren & Philippot, 2010). Une des spécificités de la pleine conscience est le changement qu'elle permet d'opérer sur les ruminations mentales, amenant ainsi d'autres changements sur la régulation des émotions (Borders et al., 2010 ; Heeren & Philippot ; 2011). Une réduction des pensées intrusives abstraites et générales, caractéristiques des ruminations mentales, et une augmentation des pensées concrètes et expérientielles, caractéristiques des pensées adaptatives, ont été mises en évidence en réponse à un entraînement à la pleine conscience (Heeren & Philippot, 2011).

La pratique de la pleine conscience induit aussi des changements d'ordre métacognitif. Certaines études soulignent une amélioration des processus exécutifs d'inhibition et de flexibilité cognitive en réponse à la pratique de la pleine conscience (Heeren et al., 2009; Moore & Malinowski, 2009). La

flexibilité cognitive est définie comme la « capacité à désengager le focus attentionnel d'une tâche devenue non pertinente pour s'engager activement dans une autre tâche » (Miyake, Friedman, Emerson, Witzki, & Howerther, 2000). L'inhibition est quant à elle la « capacité du système de contrôle à prévenir l'interférence suscitée par la survenue intempestive d'informations non pertinentes alors que le focus attentionnel reste fixé sur un type de stimuli ». Selon Bishop et al. (2004), ces changements sont au cœur des processus sous-tendant la pleine conscience. L'augmentation des capacités de flexibilité, et par conséquent des capacités de contrôle d'orientation de l'attention, semble être directement impliquée dans les changements émotionnels associés à la pleine conscience (Heeren & Philippot, 2010).

Acceptation

La pleine conscience accorde une place essentielle à l'attitude mentale d'acceptation et d'ouverture à l'expérience. Autrement dit, lors de la pratique de la pleine conscience, il s'agit d'instaurer un processus d'acceptation active de l'expérience vécue. De nombreux chercheurs (eg. Barlow, Allen, & Choate, 2016) estiment que la souffrance émotionnelle est bien plus la conséquence de la non acceptation de l'émotion que de l'émotion elle-même. Des recherches expérimentales ont pu démontrer qu'une attitude d'acceptation de l'émotion engendrait une réduction de l'intensité émotionnelle, par comparaison à une attitude de non-acceptation (eg. Campbell-Sills, Barlow, Brown, & Hoffmann, 2006; Levitt, Brown, Orsillo, & Barlow, 2004).

Gestion de soi

La pratique de la pleine conscience implique l'auto-observation des réactions émotionnelles automatiques. Cette auto-observation permet de considérer plus facilement des réactions alternatives et d'élargir la flexibilité du répertoire comportemental. Par ailleurs, elle facilite la détection des signes avant-

coureurs d'une difficulté psychologique et permet ainsi d'y faire face de manière préventive plutôt que curative.

Relaxation

L'objectif de la pleine conscience n'est pas d'amener un état de relaxation, ni même de générer un état particulier. La pratique de la pleine conscience peut parfois, au contraire, amener l'individu à rester en contact avec certains stimuli incompatibles avec la détente, comme certaines tensions musculaires ou certaines pensées intrusives. Néanmoins, la pratique de la pleine conscience peut faire naître un état similaire à la relaxation. Cet effet secondaire non recherché a pour conséquence d'induire les bénéfices liés à celle-ci (Baer, 2003).

D'autres chercheurs, en analysant les données de 29 articles, ont mis en évidence que les caractéristiques neuronales de la pleine conscience sont systématiquement associées à l'autorégulation de l'attention, à une réactivité réduite aux stimuli émotionnels et à un meilleur contrôle cognitif (Verdonk, Trousselard et al., 2020).

ii. Mécanismes physiologiques de la pleine conscience

À travers les études d'IRM fonctionnelles et structurales qui ont été publiées à ce jour, en particulier celles basées sur les études longitudinales, randomisées et contrôlées, le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal, le cortex cingulaire postérieur, l'insula, le striatum (noyau caudé et putamen) et l'amygdale semblent montrer des changements structurels et fonctionnels associés à la méditation de pleine conscience (Lutz et al., 2008 ; Hölzel et al., 2011 ; Tang et al., 2012 ; Ding et al., 2014 ; Fox et al., 2014 ; Tang et al., 2009 ; Pagnoni & Cekic, 2007 ; Tang & Posner, 2014 ; Sperduti et al., 2012 ; Monti et al., 2012). Ces régions sont considérées comme étant au cœur de la

régulation attentionnelle, émotionnelle et de la conscience de soi après un entraînement à la *Mindfulness* (Figure 5).

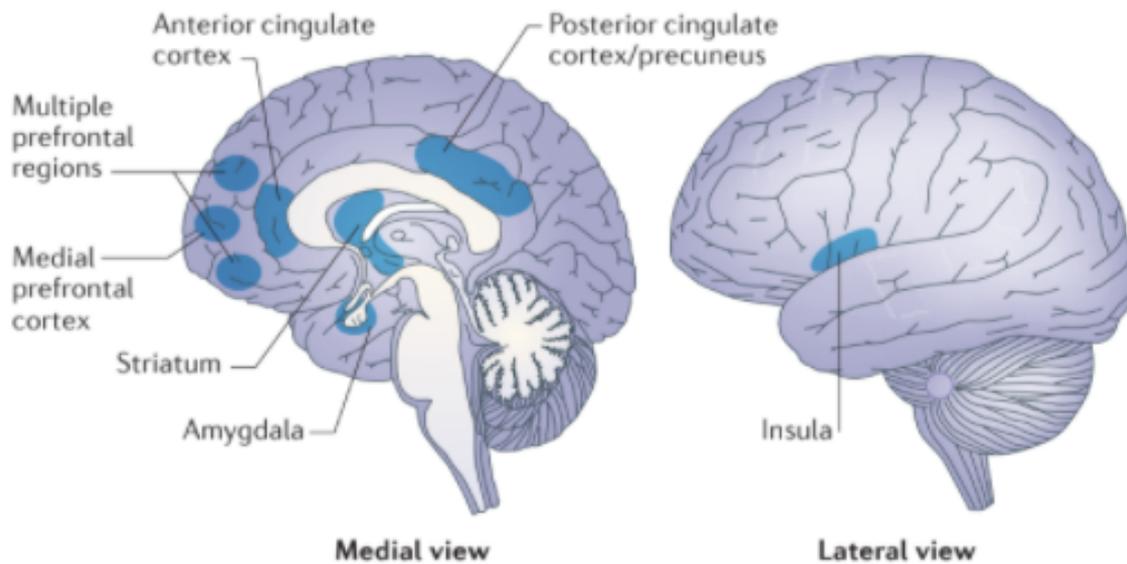


Figure 5. Régions du cerveau impliquées dans les composantes de la méditation de pleine conscience (Tang et al., 2015).

Le cortex cingulaire antérieur et le striatum sont impliqués dans le contrôle de l'attention, les régions préfrontales multiples, les régions limbiques et le striatum sont impliqués dans la régulation émotionnelle, et enfin, l'insula, le cortex préfrontal médian et le cortex cingulaire postérieur sont impliqués dans la conscience de soi.

Une constatation fréquemment rapportée est que la pratique de la pleine conscience est associée à une diminution de l'activation de l'amygdale en réponse aux stimuli émotionnels pendant la pleine conscience (Goldin & Gross, 2010 ; Lutz et al., 2014 ; Taylor et al., 2011), ainsi qu'au repos (Desbordes et al., 2012), suggérant une diminution de l'éveil émotionnel. Des auteurs ont également mis en évidence une augmentation de la densité de la matière grise dans l'hippocampe après un entraînement à la pleine conscience

(Hölzel et al., 2011). De plus, une réduction du stress perçu corrélée à une réduction de la densité de la matière grise dans l'amygdale a été mise en évidence après un entraînement à la pleine conscience (Hölzel et al., 2010).

Une étude longitudinale a mis en évidence que chez les personnes souffrant d'anxiété, on observe une corrélation négative entre l'activité des régions frontales et celle de l'amygdale avant une intervention de pleine conscience. Après l'intervention, on observe une corrélation positive entre l'activité de ces régions (Hölzel et al., 2013). Cette étude a également mis en évidence que les changements dans la connectivité cortex préfrontal – amygdale étaient corrélés à l'amélioration des symptômes d'anxiété.

La méditation de pleine conscience module aussi directement le processus de stress à travers le phénomène de respiration lente. En effet, les techniques de respiration consciente impliquent également une respiration lente (qui se situe aux alentours de 9 cycles respiratoire par minute, moins lente que le contrôle respiratoire mais plus lente qu'une respiration « normale »). Elle engendrerait donc des effets similaires au contrôle respiratoire, notamment sur l'augmentation de la VFC et plus particulièrement sur l'augmentation de l'activation vagale (ou parasympathique), comme l'ont suggérées certaines recherches (Tang et al., 2009 ; Ditto et al., 2006).

b. Les thérapies d'acceptation et d'engagement

Les thérapies d'acceptation et d'engagement sont appelées chez les anglo-saxons « *Acceptance Commitment Therapy (ACT)* ». L'objectif général dans l'ACT est de promouvoir une flexibilité psychologique, qui est la capacité à être présent dans l'ici et maintenant et d'ajuster son comportement selon ses valeurs personnelles. Cette capacité est augmentée par l'ACT en utilisant 6 processus centraux : l'acceptation, l'instant présent, la défusion cognitive, le

soi comme contexte, les valeurs et l'engagement dans l'action (Hayes et al., 2006). Des données récentes suggèrent que l'ACT peut être efficace dans la réduction du stress chez les travailleurs sociaux, comme le met en évidence un essai contrôlé randomisé (Brinkborg et al., 2011).

Les programmes de gestion du stress proposent différentes techniques afin de mieux répondre à un ensemble de troubles liés au stress et à un ensemble de patients. L'éventail des techniques d'ACT et de pleine conscience avec des techniques de TCC, de relaxation musculaire et de contrôle respiratoire, que l'on pourra appeler « thérapies comportementales, cognitives et émotionnelles (TCCE) pourrait donc être une réponse efficace pour la gestion du stress.

4. Apport du numérique à la gestion du stress par les TCCE

Au cours des dernières années, les nouvelles technologies ont enrichi les programmes et techniques de gestion du stress par les TCCE de supports interactifs audio et vidéo proposés sous un format informatique (i-TCC) ou internet (e-TCC). Les programmes de gestion du stress administrés sur supports numériques ou en ligne ont pour but d'améliorer l'accès au traitement. Le biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque, ou biofeedback d'arythmie sinusale respiratoire, est un outil fréquemment proposé dans le cadre de la gestion du stress, utilisant une technologie électronique et informatique. Il a pour but de renforcer le sentiment d'auto-efficacité, l'observance thérapeutique et l'efficacité des techniques de contrôle respiratoire.

Chapitre 3. Les programmes de gestion du stress en ligne

1. Les thérapies en self-help

Les interventions de gestion du stress par les TCCE en face-à-face sont donc efficaces pour diminuer le stress perçu et des problèmes de santé variés. Cependant, un certain nombre de patients n'ont pas accès à ces programmes de gestion du stress et de l'anxiété. En effet, actuellement dans notre pays, l'accès à une prise en charge spécialisée de gestion du stress s'avère difficile pour la plupart des patients, en raison du nombre limité de centres spécialisés et de thérapeutes formés. Le délai d'attente est estimé à environ 6 semaines. De plus, les patients ne peuvent pas toujours se déplacer, en raison de leur pathologie, des contraintes horaires ou encore des contraintes géographiques. Enfin, le coût ou la méconnaissance de ces programmes ou techniques peuvent également être un obstacle. Pour faciliter l'accès, des modules d'éducation thérapeutique basés sur des guides et des livres en self-help ont été offerts et ont montré des résultats positifs comparés aux programmes TCC classiques dispensés en face à face et aux groupes contrôles (Sharma et al., 2014). Gould et Clum (1993) ont défini les self-help basés sur les médias comme incluant des livres, des manuels, des enregistrements audio et vidéos et d'autres combinaisons de ces formats (Gould & Clum, 1993). Le terme de « bibliothérapie » est fréquemment proposé pour les interventions qui sont délivrées sous un format écrit. Un grand nombre de cliniciens en TCC recommandent les livres écrit comme complément au traitement traditionnel. L'efficacité de la bibliothérapie dans les troubles anxieux a largement été évaluée (Marrs, 1995 ; Newmann et al., 2011). L'importance d'un contact avec un thérapeute avait été suggérée dans l'étude de Marrs, dans laquelle un temps

de contact minimal avec le thérapeute avait amélioré le changement sur l'anxiété. Cependant, augmenter la quantité de contact n'a aucun effet bénéfique supplémentaire. Ce temps de contact semble essentiel pour augmenter la motivation et l'observance nécessaire au changement. Malgré le nombre important de livres en self-help pour la gestion du stress, la bibliothérapie n'a pas été évaluée chez des sujets présentant un haut niveau de stress. Avec l'essor des nouvelles technologies, les self-help se sont progressivement enrichis de supports numériques (enregistrements audio ciblant des stratégies spécifiques comme la relaxation ou la pleine conscience, utilisation de vidéos, diaporamas, de e-book et autres outils numériques ...). Ces interventions, que nous appellerons « interventions de gestion du stress en ligne par les TCCE » ont fait l'objet de nombreux essais contrôlés randomisés.

2. Les interventions de gestion du stress en ligne par les TCCE

Elles ont donc été évaluées dans beaucoup de pays en population générale (Rose et al., 2013 ; Domes et al., 2019), chez des sujets présentant des symptômes de stress, d'anxiété et de dépression (Proudfoot et al., 2013), chez des étudiants (Saley, Camart, Sbeira & Romo, 2018 ; Cavanagh et al., 2013 ; Day et al., 2013 ; Ahmad et al., 2020 ; Harrer et al., 2020 ; Nguyen Feng et al., 2017), chez une population d'employés (Billings et al., 2008 ; Ebert et al., 2018 ; Persson Asplund et al., 2018 ; Stächele et al., 2020), auprès de personnels soignants (Mehring et al., 2016), chez les femmes présentant des symptômes de stress, d'anxiété et de dépression pendant la période post-partum (Lau et al., 2017), et dans des pathologies somatiques (Urech et al., 2018 ; Russell et al., 2018, 2019 ; Weise et al., 2019).

Les interventions de gestion du stress comportementales et cognitives basées sur le Web suivent les mêmes principes et modèles que les interventions de gestion du stress en face à face : les TCC (Rose et al., 2013, Ruwaard et al., 2007, Zetterqvist et al., 2003 ; Umanodan et al., 2014) ou les TCCE (Aikens et al., 2014 ; Drozd et al., 2013 ; Ebert et al., 2016). Récemment, un programme de *Mindfulness* en ligne pour la gestion du stress (Allexandre et al., 2016 ; Mak et al., 2015) et un programme en ligne pour la thérapie ACT a été proposé (Ly et al., 2014 ; Räsänen et al., 2016). Les interventions de gestion du stress basés sur le web sont délivrés par différents supports (par exemple, ordinateurs ou téléphones), via des mails, un site web, ou bien un programme sur ordinateur seul, portable, ou une application mobile.

Les programmes proposent différents médias (de l'information didactique comme du matériel self-help, des messages textes, des SMS, des emails, des tests d'auto-évaluation en ligne, des graphiques, des animations et des enregistrements audio et vidéos). Ils incluent également des outils interactifs pour encourager l'apprentissage, comme le suivi de l'activité, l'enregistrement des pensées ou la cotation de la détresse (Mohr et al., 2011). Généralement, les participants ont pour consigne de pratiquer un exercice de méditation ou de relaxation formelle en utilisant les enregistrements audio et vidéos, une pratique informelle chaque jour de la semaine (ou aussi souvent qu'ils le peuvent) ainsi qu'une extra-tâche.

Les interventions basées sur le Web peuvent être seules ou accompagnées par un coach ou un thérapeute. Les études basées sur ordinateur et sur le Web incluent des interventions guidées et non-guidées et donc diffèrent dans la quantité de support humain qui est donnée aux participants pendant l'intervention. Les interventions non-guidées sont celles qui sont auto-complétées, dans lesquelles aucun support n'est fourni (Billings et al., 2008 ; Drozd et al., 2013).

Le support ou la guidance sont délivrés généralement par des feedbacks écrits envoyés par emails ou à travers des modalités variées, incluant des appels téléphoniques, des groupes de soutien ou des forums en ligne. Différents formats de guidance peuvent être distingués pour ces interventions que nous pouvons classer selon le temps de coaching requis mais aussi selon les objectifs et le type de coaching. Le temps requis pour le coaching, incluant les rappels et les feedbacks à la demande du patient, est variable, allant de quelques minutes à quelques heures (1 à 3 heures) par participant.

Trois types de guidance ont été décrites : la guidance administrative fournit un soutien technique, la guidance focalisée sur l'adhérence inclut des rappels automatiques délivrés par mail ou par téléphone pour encourager le patient à retourner sur le site Internet, et la guidance focalisée sur le contenu offre des feedbacks écrits personnalisés par les E-coach. Un participant peut choisir de recevoir des messages de motivation, des rappels par mail ou par SMS pour lui rappeler de se connecter sur le site. Le E-coach clarifie chaque question de compréhension, fournit un feedback sur les problèmes résolus et les progrès et encourage les participants à continuer à travailler par eux-mêmes.

3. Principales conclusions et recommandations de la littérature

- Une méta-analyse évaluant la taille d'effet de 26 interventions basées sur Internet et sur ordinateur a été réalisée sur le stress psychologique et a mis en évidence des résultats significatifs en terme de réduction des symptômes de stress (Cohen $d=0.43$, 95% CI 0.31-0.54) comparé aux autres types d'interventions (Heber et al., 2017).
- Les interventions basées sur le Web sont souvent accompagnées d'un haut taux d'attrition (20% à court terme et 30% à long-terme), selon

les directives (Carolan et al., 2017). Un essai clinique sur un programme numérique de pleine conscience administré sur un lieu de travail met en évidence que 42% à 52% des participants de la condition expérimentale ne se sont jamais connectés au programme (Allexandre et al., 2016).

- Les programmes de gestion du stress basés sur le Web diffèrent sur des aspects variés, comme la population étudiée, le contenu des interventions, la longueur, le format de guidance, les résultats, les mesures et les conditions. Ces différents facteurs peuvent influencer leur efficacité.
- Les groupes contrôles varient (liste d'attente, groupe d'attention contrôlé, absence de traitement, thérapie alternative ...). Aucune étude n'a comparé directement un programme de gestion du stress par les TCCE en ligne avec ce même programme administré en face-à-face.
- Le recrutement s'est rarement fait chez des patients. En effet, la majorité des études ont recruté leurs participants à travers des sites web, en ligne grâce aux réseaux sociaux, via des mails en masse et à travers des publicités dans les journaux et les magazines, sur la radio et à travers des annonces dans les entreprises et les organisations gouvernementales. Rarement sont les patients directement recrutés par des médecins/cliniciens dans un environnement médical.
- La plupart des études impliquent des conditions cliniques différentes associées à des symptômes de stress et à un niveau d'anxiété élevé. Très peu d'études ont été menées chez les patients avec des troubles anxieux selon des critères diagnostiques.
- Un essai contrôlé randomisé évaluant l'efficacité d'une intervention self-help, administrée sur internet et non-guidée, a été mené chez des sujets présentant un trouble d'adaptation (selon les critères de la classification internationale des maladies, 11ème révision (CIM-11). Les

sujets ont été recrutés par annonce sur les journaux et Facebook, et un taux d'attrition très élevé (86%) a été mis en évidence (Eimontas et al., 2018).

- Les données sur les interventions basées sur ordinateur pour les patients présentant une pathologie somatique sont rares. Le programme STREAM de gestion du stress basé sur le Web est efficace dans l'amélioration de la qualité de vie chez les patients nouvellement diagnostiqués avec cancer (Urech et al., 2018). Une étude pilote, contrôlée et randomisée a mis en évidence l'efficacité d'un programme de pleine conscience en ligne pour diminuer la peur de la récurrence du cancer chez des sujets présentant un mélanome (Russell et al., 2019). Un essai contrôlé randomisé évaluant l'efficacité d'une TCC administrée sur internet pour les femmes atteintes d'un trouble dysphorique prémenstruel (TDP) a mis en évidence une réduction de l'intensité des symptômes du TDP, une diminution du stress perçu, une amélioration du fonctionnement social et une amélioration de la qualité de vie, pour le groupe de traitement par rapport au groupe contrôle. De plus, les auteurs soulignent l'importance d'introduire de la gestion du stress dans le traitement du TDP (Weise et al., 2019).
- La plupart des interventions basées sur ordinateur pour le stress ont été évaluées en milieu de travail. Les études ont été menées chez des employés stressés, des managers de différents types d'organisations ou chez des étudiants.
- Plusieurs auteurs (eg. Saley, Camart, Sbeira & Romo, 2018) recommandent d'évaluer l'efficacité de tels programmes à long terme et de trouver des stratégies pour maintenir leur efficacité dans le temps.
- Plusieurs revues ont montré que les interventions numériques de santé mentale délivrées en milieu de travail peuvent être efficaces sur la réduction de la détresse psychologique et sur l'augmentation de

l'efficacité au travail (Stratton et al., 2017 ; Kuster et al., 2017). Cependant, ces résultats ont montré une grande hétérogénéité. Stratton a trouvé peu d'effet pour une intervention de gestion du stress délivrée à l'ensemble du personnel en contraste à un effet positif chez les travailleurs présentant un haut niveau de stress.

- Une étude chez des volontaires sains a mis en évidence l'efficacité d'un programme de gestion du stress administré sur internet pour diminuer le stress perçu et atténuer la réponse du cortisol salivaire lors d'un stress aigu (déclenché par une épreuve standardisée de stress en laboratoire), par comparaison à un groupe contrôle (Domes et al., 2019).
- Concernant la longueur des interventions, les interventions courtes (une à 4 semaines) montrent un petit effet, les interventions moyennes à longues (4 à 8 semaines) étaient modérément plus efficaces, alors que les interventions longues (supérieures ou égales à 9 semaines) produisent un effet non-significatif comparé aux interventions plus courtes.
- La recherche a mis en évidence que la guidance thérapeutique peut améliorer l'observance des interventions basées sur le Web. Les interventions guidées de santé mentale basées sur le Web sont en effet significativement supérieures et ont un plus haut taux d'observance (Cohen $d=0.64$, 95% CI 0.50-0.79) comparé aux interventions non-guidées (Cohen $d=0.33$, 95% CI 0.20-0.46 ; $P=.002$) (Räsänen et al., 2016).
- Pour le même programme de réduction du stress (GET.ON), délivré en milieu de travail, la guidance focalisée sur l'adhérence était équivalente à la guidance focalisée sur le contenu avec des feedbacks réguliers et personnalisés, alors que celle focalisée sur l'adhérence

nécessite seulement approximativement un quart des ressources en coaching (Zarski et al., 2016).

- Dans toutes les études, la guidance thérapeutique est réalisée par email, téléphone ou via des forums de discussion. Selon le modèle de responsabilité de Mohr (2011), pour promouvoir l'adhésion et la crédibilité au traitement, une présence sociale est nécessaire. Pour tous les programmes TCC délivrés en e-learning, un minimum de temps de contact humain en face-à-face semble nécessaire pour promouvoir l'observance, la crédibilité au traitement et l'alliance thérapeutique. Dans les troubles anxieux et dépressifs, les interventions en ligne ont montré moins d'efficacité et moins d'observance au traitement quand les technologies sont utilisées avec peu ou pas de contact humain. Une nouvelle approche combinant des sessions en face à face avec des sessions basées sur Internet en un seul traitement, généralement appelée « intervention mixte », a pour but de retenir les aspects positifs associés aux deux formes de thérapie tout en atténuant les inconvénients (Erbe et al., 2017 ; Wentzel et al., 2016). Les interventions mixtes avec du e-learning et une composante face-à-face semble être une solution efficace pour réduire le taux d'attrition tout en améliorant l'accès au traitement.

Chapitre 4. Le biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque

1. La variabilité de fréquence cardiaque

La fréquence cardiaque au repos n'est pas constante mais subit des variations sous la dépendance du SNA. Ce phénomène physiologique, appelé « Variabilité de la Fréquence Cardiaque » (VFC) permet au cœur de s'adapter à de nombreux changements, notamment au stress de l'environnement. La VFC peut donc être considérée comme un indice du fonctionnement du SNA et de l'équilibre entre le Système Nerveux Sympathique (SNS), et le Système Nerveux Parasymphatique (SNPS) (Thayer et Lane, 2000). La VFC peut être objectivée sur un enregistrement Electrocardiogramme (ECG), par les variations de l'espace RR (Figure 6).

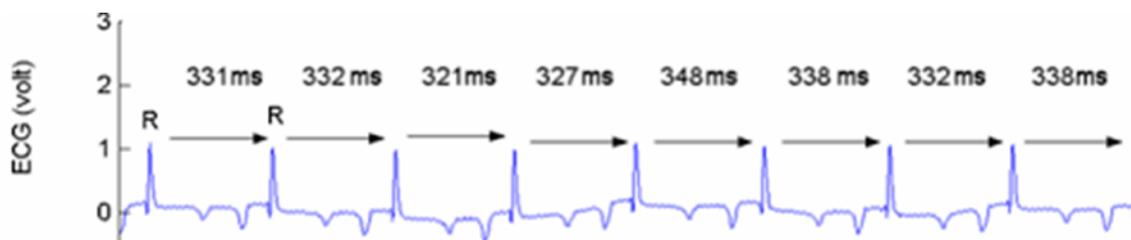


Figure 6. Variation de l'espace R-R en millisecondes sur une période de 2.5 secondes à partir d'un ECG.

La VFC est mesurée par deux méthodes de calcul principales, temporelle et fréquentielle. La méthode temporelle est basée sur la somme des intervalles RR en ms sur une période allant d'une minute à 24H. Les mesures temporelles couramment utilisées sont le SDNN (l'écart type des intervalles RR) et le

RMSSD (le carré moyen des différences successives dans l'intervalle RR). La méthode fréquentielle consiste à décomposer le signal (le plus souvent, par la transformée de Fourier) en plusieurs bandes spectrales. Deux bandes de fréquence sont habituellement distinguées : la bande des Hautes Fréquences (HF : entre 0,15 Hz et 0,40 Hz), qui reflète l'activité du SNPS et la bande des Basses Fréquences (BF : entre 0,04 et 0,15 Hz), qui reflète l'activité les deux branches du SNA mais renvoie principalement au SNS. Le rapport BF/HF est un indice fréquemment utilisé et généralement basé sur un enregistrement de 24H. Un faible ratio reflèterait une activité parasympathique plus importante que l'activité sympathique, tandis qu'un ratio élevé BF/HF indiquerait une activité sympathique dominante par rapport à l'activité parasympathique. Selon la théorie polyvagale de Porges (2009), l'activation vagale (ou activation parasympathique) mesurée par la VFC-HF serait considérée comme étant un indice permettant d'évaluer la capacité d'une personne à faire face au stress.

2. VFC, stress et pathologies

Thayer et Lane (2000) ont fait l'hypothèse d'une diminution de la VFC au repos dans les états de stress et d'anxiété. La VFC a ensuite été mesurée dans le stress, et dans différents troubles somatiques et psychiatriques liés au stress psychologique. Globalement, une diminution de la VFC a été mise en évidence lors d'un stress et sur l'ensemble de ces pathologies sur un ou plusieurs paramètres.

a. VFC et stress aigu

Une étude a mis en évidence une relation inverse entre un stress émotionnel perçu au cours de la semaine écoulée et les HF de la VFC ($P=0.038$) (Dishman et al, 2000). Une méta-analyse récente a mis en évidence une diminution de la VFC pendant l'induction d'un stress, caractérisée le plus souvent par une diminution des intervalles RR, une diminution des HF, une augmentation des BF et une augmentation du ratio BF/HF (Kim et al, 2018).

b. VFC et pathologies somatiques

Dans le domaine somatique, c'est principalement dans les pathologies cardiovasculaires que les études ont été menées. Une diminution de la VFC au repos a été mise en évidence chez les sujets coronariens. Une méta-analyse sur 8 études et 21 988 participants a mis en évidence que chez des sujets sains, une faible VFC (mesurée par le SDNN, les BF et les HF) est associée à une augmentation du risque de 32 à 45% de développer un premier événement cardiovasculaire (Hillebrand et al., 2013). Un modèle prédictif du risque de mortalité prématurée chez les patients atteints de coronaropathie a montré que parmi les facteurs de risque, une diminution du VFC était associée à un risque de morbidité et de mortalité prématurées (Bailey et al. 2001).

c. VFC et pathologies psychiatriques

Dans les troubles anxieux et réactionnels, une méta-analyse portant sur 36 études a mis en évidence une diminution de la VFC sur les HF (Hedges'g = -0.29), et dans le domaine temporel (SDNN, RMSSD, PNN50, SDANN) (Hedges'g = -0.45) au repos dans le trouble panique, l'anxiété généralisée,

l'anxiété sociale et le trouble de stress post-traumatique, par comparaison à des sujets sains (Chalmers et al, 2014).

Dans les troubles dépressifs, Hartmann et al (2019) ont mis en évidence une diminution de la VFC dans le domaine temporel (SDNN, RMSSD, pNN50) et fréquentiel (HF, BF, ratio BF/HF), et une amélioration de l'humeur corrélée avec l'augmentation de la VFC.

d. VFC et douleurs chroniques

Une méta-analyse retrouve que chez des patients présentant des migraines et des douleurs chroniques, la VFC au repos est plus basse que chez des patients contrôles sains, sur le RMSSD et les HF de la VFC (Koenig et al, 2016).

3. Le biofeedback

Le biofeedback est un processus qui permet de suivre en temps réel l'évolution de paramètres physiologiques comme la conductance cutanée, l'activité électroencéphalographique, la fréquence cardiaque, et de les modifier. Il consiste en un autocontrôle de ses propres manifestations physiologiques à partir de la visualisation d'un signal traduisant l'activité de ces paramètres.

4. Le biofeedback d'Arythmie Sinusale Respiratoire

Le biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque (BFB-VFC) a été développé par Lehrer et ses collaborateurs (2000) sous le nom de biofeedback d'arythmie sinusale respiratoire (BFB-ASR). Il permet de suivre en temps réel les changements de l'arythmie sinusale respiratoire (ASR), un phénomène

naturel que l'on peut définir comme les changements de la fréquence cardiaque associés à la respiration : on observe en effet une augmentation de la fréquence cardiaque pendant l'inspiration et une diminution de la fréquence cardiaque pendant l'expiration. Le but de cette méthode est d'augmenter la taille de ces changements de fréquence cardiaque dans le but d'exercer un réflexe important appelé « baroréflexe ». Ce dernier joue un rôle important dans la régulation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque : il permet de faire baisser la fréquence cardiaque lorsque la tension artérielle augmente, et inversement.

a. Procédé

Pendant le BFB-ASR, le sujet est assis en face d'un écran et des électrodes pour le biofeedback sont positionnées sur le sujet. Un métronome est réglé à 6 respirations/minute, et le sujet a pour instruction de ralentir sa respiration en suivant le stimulateur. Cela a pour effet de produire des oscillations amples et régulières de l'espace RR mesuré en ms, représentées sur l'écran.

Le sujet essaie d'atteindre la fréquence respiratoire associée à la plus grande amplitude de la courbe. Cette fréquence est appelée « fréquence de résonance » et correspond à l'effet dit « Vaschillo ». Elle se situe généralement autour de 6 respirations par minute (0.1 Hz), mais elle peut varier légèrement en fonction des sujets, de 5.5 respirations par minute (0.092 Hz) à 6.5 respirations par minute (0.108 Hz). Sur la Figure 7 ci-dessous, cette fréquence de résonance se situe à 5.5 respirations par minute. On observe à cette fréquence de résonance, un pic de puissance spectral dans les BF. Nous appellerons donc cette technique « biofeedback basse fréquence » (BFB-BF).

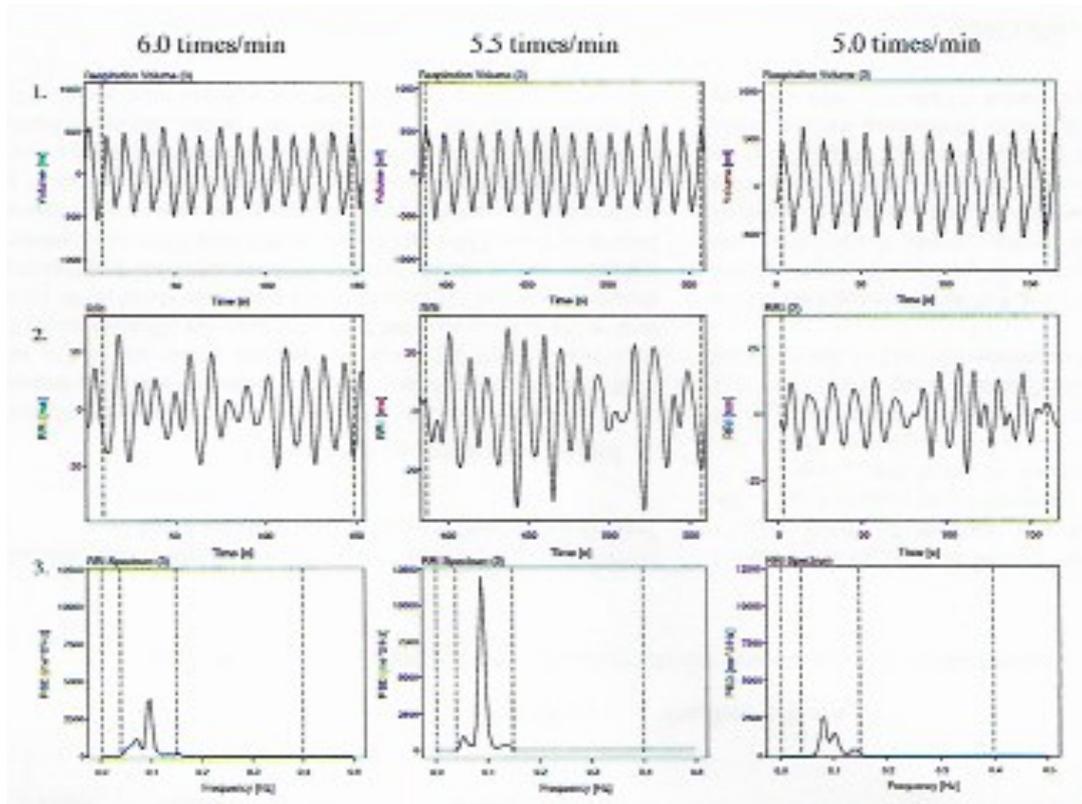


Figure 7. Impact de la variation de fréquence respiratoire sur (2) l'amplitude de l'espace R-R (3) le pic de puissance spectrale dans les BF (Vaschillo et al., 2006).

b. Protocole de Lehrer

Lehrer et ses collaborateurs ont proposé un protocole de BFB-BF consistant en 10 sessions hebdomadaires de 30 minutes, et de deux fois 20 minutes d'entraînement par jour entre les sessions (Lehrer et al., 2000). Lors de la première session, la méthode est présentée au sujet, puis une estimation initiale de la fréquence de résonance du sujet est réalisée. Dans un premier temps, le sujet identifie le temps d'inspiration et le temps d'expiration qui augmente le plus l'ASR pendant une respiration de 6 cycles respiratoires par

minute. Ensuite, le sujet a pour consigne de respirer pendant deux minutes à chacune des fréquences respiratoires suivantes : 6.5, 6, 5.5, 5 et 4.5 cycles respiratoires par minute. La fréquence respiratoire associée à l'amplitude maximale de l'ASR est recherchée. Le sujet a pour consigne de s'entraîner à domicile à respirer à la fréquence respiratoire qui correspond à sa fréquence de résonance, à l'aide d'un chronomètre. Le calcul du temps de chaque cycle respiratoire est effectué en divisant 60 par la fréquence de résonance en respiration par minute. Le sujet doit appliquer le bon ratio temps d'inspiration/ temps d'expiration permettant de maximiser l'ASR identifié lors de la séance. La séance 2 marque le début de l'entraînement au biofeedback d'ASR. Le sujet doit d'abord utiliser un cardiofréquencemètre en guise de biofeedback. Il a pour consigne de respirer en phase avec les changements de la fréquence cardiaque : lorsque la fréquence cardiaque augmente, le sujet doit inspirer, et lorsque la fréquence cardiaque diminue, le sujet doit expirer, afin d'amplifier les accélérations et les diminutions de la fréquence cardiaque. Puis un apprentissage de la respiration abdominale a lieu, et bouche fermée (respiration nasale). Le sujet a pour consigne de s'entraîner à mettre en œuvre à la fois un temps d'expiration plus long que le temps d'inspiration, une respiration abdominale et bouche fermée, tout en respirant à sa fréquence de résonance. Pour cela, il suit visuellement une jauge réglée à sa fréquence de résonance et qui indique à quel moment inspirer et expirer. Il a pour mission de s'entraîner à domicile avec un chronomètre en mettant en place les 3 composantes apprises. La séance 3 consiste en une révision des techniques et une formation sur l'utilisation d'un dispositif de biofeedback portable (Cardiosignalizer) qui sera prêté au sujet pour l'entraînement à domicile des 7 séances restantes. Les séances 4 à 10 sont des séances de consolidation des acquis.

c. Présentation du procédé de BFB-BF du CHRU de Lille

Le sujet s'installe face à l'écran et positionne un capteur de pouls sur son index. Le rythme cardiaque est ici mesuré par pléthysmographie, qui consiste à mesurer l'augmentation du volume sanguin lors de l'occlusion du retour veineux. Le sujet reçoit d'abord une formation à la respiration abdominale (respiration diaphragmatique, bouche fermée, lente, régulière et ralentie). Ensuite, une fois la respiration abdominale bien maîtrisée, il a pour instruction de suivre visuellement la jauge qui indique quand inspirer et quand expirer, ce qui a pour conséquence d'augmenter son % de cohérence cardiaque. A la fin de l'exercice, un % de temps passé dans chaque zone de cohérence cardiaque (rouge = cohérence cardiaque faible ; jaune = cohérence cardiaque moyenne ; vert = cohérence cardiaque forte) est indiqué. Tout comme pour le protocole de Lehrer, un protocole d'entraînement au BFB-BF sur plusieurs séances est proposé aux patients venant en consultations stress et anxiété du service de psychiatrie du CHRU de Lille.

d. Evaluation du protocole de Lehrer

Dans une étude initiale, les auteurs ont évalué leur protocole chez 54 sujets sains comparé à une condition contrôle (respiration spontanée) (Lehrer et al. 2003). Ils ont mis en évidence, pendant la pratique du biofeedback, une augmentation de la puissance spectrale totale de la VFC, une augmentation des BF de la VFC, une diminution des HF de la VFC, une diminution de la tension artérielle systolique, un raccourcissement des plus courts et un allongement des plus longs intervalles RR, une amplification de la réponse baroréflexe vagale (de 8.7 à 15.3 ms/mm Hg), et un pic de l'espace RR dans les BF se produisant en phase avec un pic de la tension artérielle systolique. Ils ont aussi mis en évidence une puissance spectrale totale de la VFC plus

importante durant les 5 minutes qui suivent la session de biofeedback par rapport au 5 minutes qui précèdent la session, indiquant un effet de l'entraînement sur l'augmentation de la VFC se maintenant dans le temps. Ils ont également mis en évidence une amplification de la robustesse de la réponse baroréflexe entre le début et la fin de l'intervention d'une durée de 10 semaines (en utilisant une méthode fiable de déclenchement d'une réponse baroréflexe, corrélée avec la méthode d'injection de phényléphrine, vasoconstricteur). Enfin, ils ont mis en évidence une amélioration de la fonction pulmonaire, reflétée par une augmentation du débit expiratoire. Cette étude démontre la neuroplasticité du baroréflexe, ce dernier pouvant être « exercé » par une respiration à la fréquence de résonance du sujet.

Ces auteurs ont mené une seconde étude chez des sujets présentant de l'asthme et ont mis en évidence une amélioration des fonctions pulmonaires et une diminution de la prise médicamenteuse dans le groupe d'intervention comparé au groupe contrôle sur liste d'attente après une intervention de plusieurs semaines (Lehrer et al. 2004).

Comme cela a été mis en évidence par plusieurs auteurs, une respiration lente, aux alentours de 6 respirations par minute, augmente les BF de la VFC (Lehrer et al., 2003 ; Stark et al., 2000; Lin et al., 2014 ; Van Diest et al., 2014). Les BF de la VFC sont habituellement associées à une activation sympathique (Vincent et al., 2008). Cependant, cette interprétation n'est pas si simple car des fréquences respiratoires très basses (0.04 à 0.15 Hz), chevauchant avec l'intervalle des BF, peuvent provoquer un « faux positif » sur l'augmentation de la puissance spectrale des BF lors du BFB-BF (Aysin et Aysin, 2006).

Des études de faisabilité et contrôlées, certaines utilisant le protocole de Lehrer et d'autres basées sur son protocole mais avec quelques variations ont été menées dans des pathologies variées associées au stress perçu et à l'anxiété : dans la dépression périnatale (Beckam et al. 2013), dans l'anxiété de performance (e.g., Wells et al. 2012, Paul and Garg 2012), dans le trouble de

stress post-traumatique (e.g., Zucker et al. 2009), dans les maladies pulmonaires chroniques (Giardino et al. 2004), chez les travailleurs avec un haut niveau de stress perçu (e.g., Sutarto et al. 2012 ; Munafo et al. 2016), chez les étudiants avec un haut niveau de stress perçu (e.g., Henriques et al. 2011 ; Lee et al. 2015), et chez les sujets dans la population générale avec un haut niveau de stress perçu (Sherlin et al. 2010), après une chirurgie cardiaque (Patron et al. 2013), chez les patients ayant subi une coronarographie (Mikosch et al. 2010), et chez un groupe hétérogène de sujets présentant une anxiété (Reiner, 2008).

Une méta-analyse de ces études a mis en évidence une amélioration du stress perçu et de l'anxiété entre le début et la fin de l'intervention (g de Hedges = 0.83) (Goessl et al. 2017). Seules 8 études ont évalué la VFC avant et après un programme d'entraînement au BFB-BF (Patron et al. 2013; Sutarto et al. 2012; Zucker et al. 2009; Paul and Garg 2012; Wells et al. 2012; Tan et al. 2011; Giardino et al. 2004; Munafo et al. 2016) et ont mis en évidence une amélioration de la VFC sur l'ASR, le SDNN et sur le ratio BF/HF, ainsi qu'une amélioration des symptômes cliniques par comparaison à un ou plusieurs groupes contrôles. Par exemple, une étude pilote menée chez 20 anciens combattants présentant un syndrome de stress post-traumatique (PTSD) et 10 anciens combattants sans syndrome de stress post-traumatique mettent en évidence que, d'une part, les anciens combattants avec PTSD ont une VFC significativement plus basse à la ligne de base comparativement aux sujets contrôles, et d'autre part, que les anciens combattants avec PTSD qui bénéficient d'un programme d'entraînement de 4 semaines au BFB-BF en plus d'un traitement habituel améliorent significativement leur VFC (SDNN), tout en présentant moins de symptômes cliniques liés au PTSD, par comparaison aux anciens combattants avec PTSD recevant uniquement le traitement habituel (Tan et al. 2011).

Le BFB-BF entraîne le baroréflexe et stimule donc le nerf vague. Nous pouvons nous demander si un entraînement au BFB-BF permet d'améliorer durablement l'activation parasympathique ou vagale. Parmi toutes ces études, seules deux études ont mesuré la VFC-HF avant et après un programme d'entraînement au BFB-BF (Paul and Garg 2012 ; Wells et al. 2012). Paul and Garg (2012) ont mis en évidence une amélioration de la VFC-HF après l'intervention comparativement à la ligne de base dans le groupe BFB-BF seulement, par comparaison au groupe placebo et au groupe contrôle. Wells et al. (2012) ont mis en évidence une amélioration de la VFC-HF après l'intervention comparativement à la ligne de base dans le groupe BFB-BF par comparaison au groupe contrôle. Une autre étude, non répertoriée dans la méta-analyse car associant du BFB-BF à un programme de TCC, a évalué la VFC-HF avant et après 5 séances de BFB-BF de manière phasique (VFC-HF au repos / stress / VFC-HF au repos) (Nolan et al. 2005). Cette étude a été menée chez des sujets présentant une maladie coronarienne associée à une humeur dépressive et à un stress psychologique. Les résultats ont mis en évidence une amélioration de la VFC-HF suite à l'exposition à un stress physique, après l'intervention comparativement à la ligne de base, seulement chez les participants ayant bénéficié d'un programme d'entraînement au BFB-BF.

Cette constatation soulève la question de l'intérêt de prendre en compte la VFC-HF et de l'intégrer au biofeedback.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Chapitre 1. Développement et évaluation de

Seren@ctif

1. Présentation du programme

Seren@ctif est un programme self-help numérique de gestion du stress par les TCCE, élaboré par le Docteur Dominique Servant dans le cadre de son activité au sein de la consultation stress et anxiété de l'hôpital Fontan du CHRU de Lille. Ce programme interactif est accessible sur une plateforme en ligne. Il s'agit du premier programme francophone de e-TCC dédié à la gestion du stress. Il propose une prise en charge de 5 semaines et comporte 5 modules permettant d'aborder l'ensemble des techniques de gestion du stress par les TCCE précédemment définies. Ces modules peuvent également être proposés en format « face-à-face » avec un psychothérapeute formé aux TCCE.

Chaque séance comporte une courte vidéo de présentation de la séance, un diaporama qui illustre, à l'aide d'exemples concrets, la mise en pratique des outils proposés, un E-guide apportant plus de précisions et un carnet de bord comportant différentes tâches à effectuer entre les séances. Les séances 2 et 4 proposent des enregistrements audio de relaxation et de pleine conscience que le sujet peut télécharger pour son entraînement quotidien. La Figure 1 représente un ensemble de captures d'écran de la plateforme en ligne. Le tableau 1 ci-dessous présente les buts et le contenu de chaque module.

Tableau 1. Buts et contenu des modules du programme *Seren@ctif*.

Thème du module	Buts du module	Contenu du module
Module 1. Introduction et information concernant le stress et l'anxiété.	Apporter de l'information sur le stress, l'anxiété et les traitements (psychoéducation). Identifier les symptômes d'anxiété et réfléchir sur les objectifs du traitement et les attentes.	Présentation du modèle de la spirale du stress cognitif et émotionnel à partir d'un exemple concret de situation stressante de la vie de tous les jours. Enquête sur les symptômes, les objectifs de traitement et les attentes. Exercices quotidiens : la surveillance de l'anxiété.
Module 2. Relaxation	Introduire différentes techniques de relaxation, leurs cibles respectives et apprendre à les pratiquer.	Apprentissage de différentes techniques de relaxation : respiration abdominale, relaxation musculaire progressive, imagerie mentale et pertinence dans différentes situations de stress. Exercices quotidiens : podcasts.
Module 3. Thérapie cognitive	Introduire le concept de changement des pensées. Expliquer les erreurs de pensées communes, les pensées alternatives et les déclarations d'adaptations. Pratiquer la restructuration cognitive.	Identification des pensées automatiques dysfonctionnelles lors de situations concrètes de la vie de tous les jours. Rationalisation du contenu des pensées à travers la restructuration cognitive. Identification des ruminations mentales. Exercices quotidiens : identification des pensées automatiques dysfonctionnelles et recherche de pensées alternatives.
Module 4. Pleine conscience	Comprendre l'intérêt d'accepter plutôt que	Invitation à diriger son attention sur sa respiration et

	de réprimer les émotions. Focaliser son attention sur le moment présent. Focaliser son attention sur ses sensations physiques pour surmonter ses pensées négatives.	sur ses sensations physiques pour surmonter les pensées stressantes, accepter le monde et ses bruits environnants. Exercices quotidiens : podcasts.
Module 5. Exposition et développement d'attitudes positives.	Introduire le concept de changement comportemental et pratiquer ces changements de comportements.	Les principes de résolution de problèmes, d'exposition, de gestion du temps, de planification d'activités plaisantes, de développement de l'empathie, d'affirmation de soi. Exercices de pleine conscience par une centration sur le moment présent.

La séance 1 : « comprendre le stress et comment agir » est une séance d'introduction qui présente le programme *Seren@ctif* de manière générale. Cette séance est centrée sur la psychoéducation, et présente le modèle de la spirale cognitivo-émotionnelle du stress, les différentes réactions au stress, physiques, comportementales et cognitives. Un questionnaire d'auto-évaluation permet au participant d'évaluer son niveau de stress global, et évalue en termes de pourcentage le type de réponse au stress (physique, comportementale ou psychologique). Les exercices proposés pour la séance suivante dans le carnet de bord consistent en la mise en évidence de situations stressantes en fonction des différents aspects de la vie (travail, famille, santé, environnement...), la hiérarchisation de ces différents stress, ainsi que l'identification des objectifs personnels. Les étapes de la séance 1 sont les suivantes : (1) visionner la vidéo séance 1 ; (2) visionner le diaporama 1 ; (3)

lire le chapitre 1 du E-guide *Seren@ctif* ; (4) remplir le carnet de bord de la séance 1.

La séance 2 : « agir sur le corps par la relaxation » présente le principe des différentes techniques de relaxation (respiration, musculaire, imagerie mentale) et leurs différentes cibles (corps, fonction physiologiques, pensées, émotions). Cette séance propose des exercices courts avec des techniques d’ancrage sur la respiration pour gérer l’anxiété paroxystique (apprentissage du contrôle respiratoire, épreuve d’hyperventilation, éléments de relaxation musculaire progressive, relaxation musculaire appliquée associant des éléments de suggestion à l’ancrage respiratoire). Les exercices proposés dans le carnet de bord pour la séance suivante consistent en un entraînement quotidien au contrôle respiratoire et à la relaxation musculaire. Les étapes de la séance 2 sont les suivantes : (1) visionner la vidéo séance 2 ; (2) lire le chapitre 2 du E-guide *Seren@ctif* ; (4) remplir le carnet de bord de la séance 2 ; (5) exercices audio de relaxation par la respiration : j’apprends à respirer par le ventre 5’01 ; je ralentis ma respiration 4’05 ; je me relaxe par la respiration 6’58 ; je libère le stress en respirant 2’52 ; je respire pour installer la détente 2’55.

La séance 3 : « entraîner son mental pour moins ruminer » est une séance de thérapie cognitive, met l’accent sur les pensées automatiques et leur caractère dysfonctionnel face à une situation stressante, renforçant la spirale du stress. Elle présente des éléments de restructuration cognitive (tableau à colonnes, identification des pensées automatiques à partir d’une situation vécue, questionnement sur leur contenu et recherche de pensées alternatives plus adaptées). L’exercice proposé dans le carnet de bord pour la séance suivante consiste, lors de chaque situation de stress rencontrée, à mettre en évidence de façon systématique les pensées automatiques. Un travail est proposé

autour de leur rationalisation et la mise en place de pensées plus fonctionnelles. Les étapes de la séance 3 sont les suivantes : (1) visionner la vidéo séance 3 ; (2) visionner le diaporama séance 3 ; (3) lire le chapitre 3 du E-guide *Seren@ctif*; (4) remplir le carnet de bord de la séance 3.

La séance 4 : « prendre conscience du moment présent » présente l'intérêt d'une position d'observation face aux émotions négatives et douloureuses et l'effet délétère de l'évitement émotionnel. Cette séance aborde les conséquences émotionnelles du stress et l'intérêt de l'acceptation et de la pleine conscience pour cultiver une attitude de non-jugement envers les émotions. Les exercices de pleine conscience proposés sont une centration sur les sensations corporelles, sur l'instant présent et sur l'acceptation des émotions. Ils consistent en un entraînement quotidien à cultiver sa propre capacité à la pleine conscience lors de situations de la vie quotidienne. Les étapes de la séance 4 sont les suivantes : (1) visionner la vidéo séance 4 ; (2) visionner le diaporama séance 4 ; (3) lire le chapitre 4 du E-guide *Seren@ctif*; (4) remplir le carnet de bord de la séance 4 ; (5) exercices audio de pleine conscience : je centre mon attention sur ma respiration 9'32 ; je prête attention à mes sensations corporelles 12'27 ; j'accepte le monde et ses bruits environnants 8' ; je surmonte les pensées stressantes 10'24 ; je me centre sur l'instant présent 10'02.

La séance 5 : « s'exposer et adopter des attitudes positives » présente certains éléments de thérapie comportementale, comme le principe de la résolution de problèmes, de la thérapie d'exposition et le principe d'habituation, la gestion du temps, la gestion des émotions, ainsi que la psychologie positive. Les exercices proposés dans le carnet de bord pour la séance suivante consistent en la mise en pratique des principes présentés face à des situations concrètes (exposition à une situation anxiogène, gestion des émotions,

changement comportemental ...). A la fin de cette séance, un retour sur les objectifs initiaux est réalisé afin d'évaluer la progression dans la gestion du stress. Les étapes de la séance 5 sont les suivantes : (1) visionner la vidéo séance 5 ; (2) visionner le diaporama séance 5 ; (3) lire le chapitre 5 du E-guide *Seren@ctif* ; (4) remplir le carnet de bord de la séance 5.

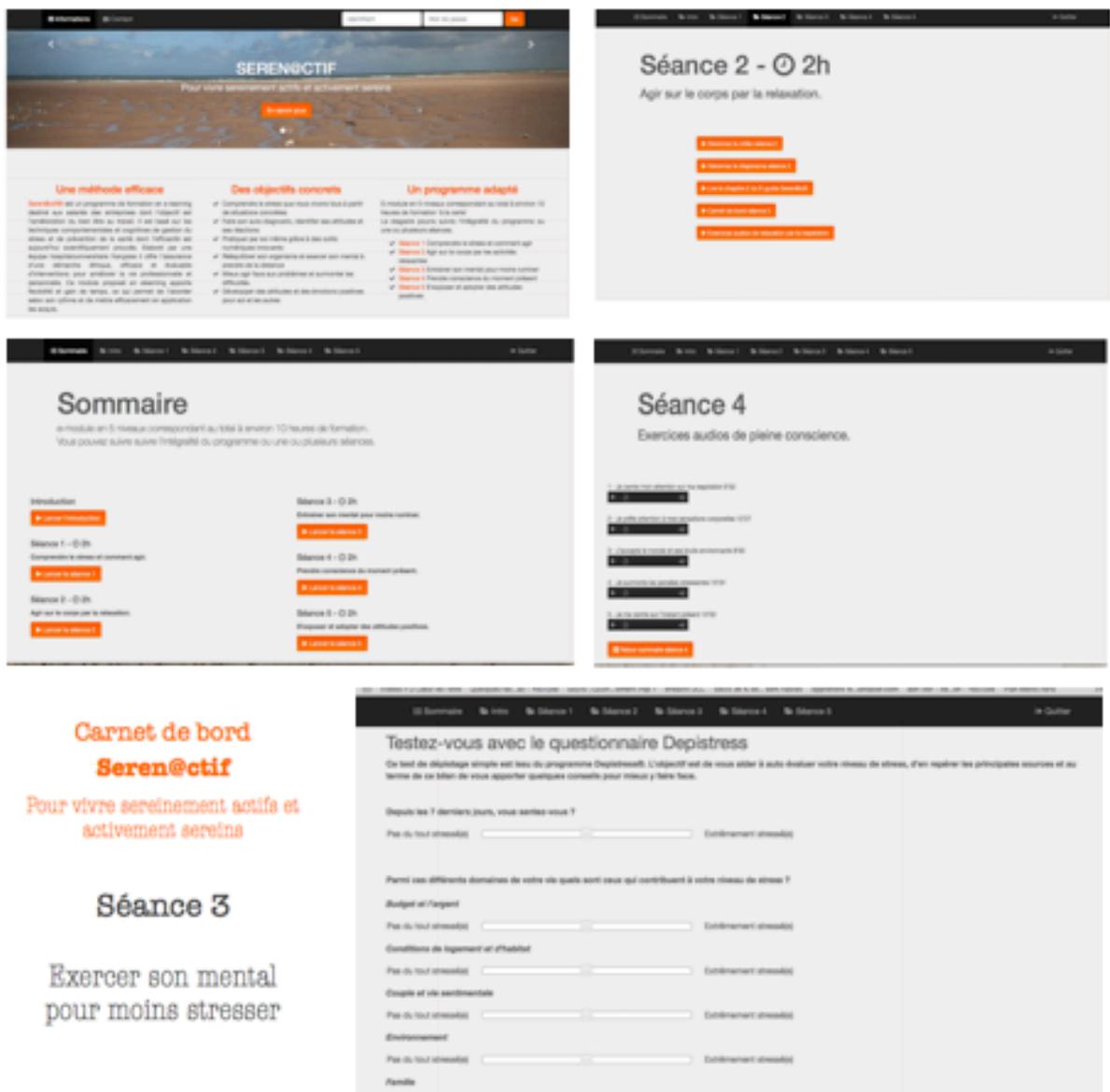


Figure 1. Captures d'écran de la plateforme en ligne *Seren@ctif*.

2. Evaluation du programme *Seren@ctif* : étude de faisabilité

Une étude de faisabilité a dans un premier temps été réalisée afin de tester le contenu, l'adhésion et l'intérêt d'un tel programme auprès de 10 patients suivis dans une consultation spécialisée dans le stress et l'anxiété, présentant une anxiété réactionnelle au stress et susceptibles de bénéficier d'un tel programme en complément de leur prise en charge habituelle (Servant et al., 2016). Les résultats suggèrent une bonne faisabilité du programme *Seren@ctif* en pratique clinique de routine en terme d'acceptation, de compréhension et de crédibilité au traitement. Les patients ayant participé à l'étude ont apprécié le caractère novateur du programme et l'utilisation d'exemples concrets facilitant l'apprentissage de techniques de gestion du stress reproductibles dans la vie de tous les jours.

3. Evaluation du programme *Seren@ctif* : étude contrôlée randomisée

Ce programme a ensuite fait l'objet d'une évaluation contrôlée chez des sujets répondant au diagnostic de trouble d'adaptation avec anxiété (TAA) selon le DSM-5 et consultant en psychiatrie (Leterme et al., 2020 ; **Annexe**). Cette population a été choisie car le TAA est le mieux défini pour décrire les états anxieux réactionnels au stress.

a. Contexte

Le trouble d'adaptation avec anxiété (TAA) est un trouble psychiatrique lié au stress fréquent. En soins primaires et en psychiatrie de consultation-

liaison, la prévalence varie de 11% à 18% et de 10% à 35%, respectivement (Casey, 2009). Selon le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5^{ème} édition (DSM-5), un diagnostic de TAA est posé en cas de survenue d'anxiété dans les 3 mois qui suivent un stress psychosocial ou un événement de vie stressant (par exemple, un divorce, une perte d'emploi, une maladie physique grave), les symptômes s'atténuant généralement 6 mois après l'événement (*American Psychiatric Association*, 2013). Le patient présente des symptômes émotionnels et / ou comportementaux excessifs en réponse au facteur de stress et parfois, une altération significative de son fonctionnement social ou professionnel. Ces symptômes peuvent inclure une inquiétude excessive, de la nervosité ou des troubles du comportement.

En plus de son impact négatif sur la santé, le bien-être et la qualité de vie, le TAA est responsable d'importants coûts directs et indirects liés au traitement, aux interruptions de travail et à la perte de productivité (Sauter et al., 1990). En raison des conséquences négatives et d'un taux de prévalence important de cette pathologie liée au stress, des traitements efficaces ciblant les symptômes psychologiques sont nécessaires. Cependant, peu d'études se sont intéressées aux traitements des troubles de l'adaptation (Casey, 2014).

La thérapie comportementale et cognitive (TCC) est le traitement de première intention pour les troubles anxieux (Cuijpers et al., 2014; Otte, 2011). Elle combine des interventions comportementales et cognitives dans une approche orientée vers le problème et vers l'action (Beck, 2011). De nombreuses études ont montré que la TCC est un traitement efficace pour réduire le stress et l'anxiété chez les sujets atteints de pathologies somatiques telles que les maladies cardiovasculaires (Turner et al., 1995; Campbell et al., 2012), le diabète (Attari; 2006) et la fatigue chronique (Lopez et al., 2011), ainsi que chez les sujets présentant un haut niveau de stress perçu ou d'anxiété, en particulier au travail (Bhui et al., 2012).

Peu d'études ont évalué l'efficacité de la TCC pour le traitement du TAA (O'Donnell et al, 2018). Deux études de cas non contrôlées apportent des preuves préliminaires de son efficacité (Hirsh et al., 2009; Powell et al., 2004). Un petit essai contrôlé randomisé portant sur 57 patients atteints de divers types de cancer avec une anxiété réactionnelle élevée a montré que la TCC est plus efficace qu'une intervention basée sur du soutien pour diminuer significativement l'anxiété après 8 semaines de traitement (Moorey et al (1998). Un autre essai contrôlé mené chez des employés néerlandais en congés maladie, 67% d'entre eux présentant un trouble d'adaptation, a mis en évidence que la TCC classique et celle orientée sur la reprise du travail sont toutes les deux efficaces pour améliorer l'anxiété et la dépression (Lagerveld, Blonk et al 2012).

De nombreux obstacles peuvent empêcher une personne de recevoir un traitement TCC. L'obstacle majeur est l'incapacité d'accéder à ce traitement scientifiquement validé. La TCC administrée sur Internet (e-TCC) est une approche relativement récente qui pourrait aider à favoriser l'accès au traitement. Dans les pays anglo-saxons, l'e-TCC est progressivement en train d'être proposé en pratique clinique de routine (Titov et al., 2019). Récemment, une revue de 9 méta-analyses regroupant 166 études (Andersson et al., 2019) suggère que l'e-TCC est un traitement efficace pour les troubles anxieux et les troubles de l'humeur, tels que le trouble panique, le trouble d'anxiété sociale, le trouble d'anxiété généralisée, le trouble de stress post-traumatique ou le trouble dépressif majeur, par comparaison à différentes conditions contrôles (le plus généralement, un groupe contrôle sur liste d'attente ou des patients recevant des traitements habituels). Plusieurs méta-analyses suggèrent que l'e-TCC peut être aussi efficace que la thérapie en face-à-face (par exemple, Andersson et al., 2014; Carlbring et al., 2018; Cuijpers et al., 2010; Andrews et al., 2018). Bien que les résultats globaux indiquent une équivalence, les études sont encore peu nombreuses pour chaque trouble

psychiatrique et somatique et il existe de nombreux troubles pour lesquels l'e-TCC n'a pas été comparée au traitement en face-à-face.

Dans les pathologies psychiatriques telles que la phobie sociale ou la dépression, la guidance thérapeutique est une caractéristique bénéfique des interventions sur Internet (Baumeister et al., 2014) et pourrait diminuer les taux d'attrition (Zagorscak et al., 2018). Un essai contrôlé randomisé évaluant une intervention self-help non guidée sur Internet chez des sujets présentant un trouble de l'adaptation selon la classification internationale des maladies, 11^{ème} révision (CIM-11), et ayant été recrutés par petites annonces via des journaux ou Facebook, a mis en évidence un taux d'attrition très élevé (86 %) (Eimontas et al., 2018).

Dans toutes les études, la guidance thérapeutique est effectuée par e-mail, par téléphone ou via des forums de discussion (e-TCC guidée traditionnelle). Selon le modèle de Mohr (2011), pour promouvoir l'adhésion et la crédibilité au traitement, une présence sociale est nécessaire. La guidance thérapeutique effectuée en personne (face-à-face) pourrait être un moyen de bénéficier de la qualité interactionnelle humaine qu'offre la TCC en face-à-face. Les « interventions mixtes » combinant une intervention en ligne et une composante en face-à-face, semblent être une solution efficace pour profiter des avantages à la fois de la thérapie en ligne et de celle entièrement administrée en face-à-face (Erbe et al., 2017; Wentzel et al., 2016). Cependant, jusqu'à présent, aucune étude n'a directement comparé la TCC en face-à-face avec la TCC mixte pour le traitement du TAA.

b. Objectifs de l'étude

Par conséquent, l'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de deux formes d'administration de *Seren@ctif* chez le TAA : l'une administrée en face-à-face (TCC en face-à-face) et l'autre administrée en e-learning et guidée par

un contact en face-à-face avec une infirmière (TCC mixte). Ces deux formes d'intervention ont été comparées à un groupe contrôle sur liste d'attente (WLC) sur la réduction des symptômes d'anxiété, de dépression, de stress perçu et d'inquiétude chez les patients présentant un diagnostic de TAA selon le DSM-5.

L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de la TCC en face-à-face et de la TCC mixte par rapport à un suivi habituel (WLC) pour réduire l'anxiété après 2 mois de traitement des patients présentant un TAA.

Les objectifs secondaires de cette étude étaient les suivants: (1) évaluer l'efficacité de la TCC en face-à-face et de la TCC mixte par rapport au WLC pour réduire l'inquiétude, le stress perçu et la dépression après 2 mois de traitement chez ces patients; (2) comparer les symptômes psychologiques entre les 2 programmes thérapeutiques après 2 mois de traitement et 6 mois après l'inclusion dans l'étude; (3) évaluer le maintien de la réduction des scores 6 mois après l'inclusion dans l'étude par rapport au post-traitement pour chaque groupe expérimental; et (4) comparer la satisfaction globale des participants entre les 2 programmes thérapeutiques après 2 mois de traitement et 6 mois après l'inclusion dans l'étude.

c. Méthodologie

Une description plus détaillée de la méthodologie est disponible dans le protocole de l'étude ayant été publié en 2017 (Servant, Leterme et al., 2017 ; **Annexe**).

i. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude monocentrique, comparative, prospective, ouverte, contrôlée et randomisée en 3 groupes parallèles : (1) un groupe expérimental recevant l'e-TCC guidée par un temps de contact court en face-à-face avec

une infirmière (TCC mixte) ; (2) un groupe expérimental recevant le même programme de gestion du stress mais entièrement administré en face-à-face avec un thérapeute (TCC en face-à-face) et (3) un groupe contrôle sur liste d'attente (WLC).

ii. Éthique

Le projet a reçu l'accord du comité d'éthique local : le « comité de protection de personnes Nord-Ouest IV » (CPP 15/12), comme l'exige la recherche d'intervention médicale en France. Les données de cette étude ont été traitées conformément aux exigences de la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL références MR 06001).

iii. Participants

Admissibilité

Chaque patient admissible dans l'étude était invité à remplir la section sur les troubles d'adaptation du *mini international neuropsychiatric interview* (MINI) (Sheehan et al., 1998) dans sa version Française (Lecrubier et al., 1997), pour confirmer qu'il remplissait bien les critères du TAA selon le DSM-5. Le MINI était administré lors d'un entretien en face-à-face par un investigateur.

Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants : (1) patient ambulatoire; (2) homme ou femme de 18 à 60 ans; (3) présentant un TAA selon les critères du DSM-5 ; (4) non pris en charge par un traitement psychothérapeutique structuré pour le TAA ou pour tout autre problème; (5) ne prenant aucun nouveau traitement médicamenteux psychotrope ou stabilisé pendant au moins 3 mois (dans ce dernier cas, le patient avait été informé de la nécessité de conserver les mêmes posologies pendant toute la durée de l'étude); (6) un

score minimal à la sous-échelle HAD anxiété de 10 et un score maximal à la sous-échelle HAD dépression de 10 ; et (7) avoir accès à un ordinateur.

Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants: (1) incapacité à lire ou à utiliser un ordinateur (la plateforme est néanmoins facile d'utilisation et une infirmière était disponible pour guider le patient dans la navigation du programme informatique en cas de difficulté); (2) femme enceinte (comme recommandé par le comité d'éthique français, un test de grossesse urinaire a été réalisé sur les patientes); (3) personnes incapables de consentir ou privées de liberté; et (4) présentant un autre trouble psychiatrique (diagnostiqué grâce aux autres sections du MINI).

iv. Recrutement

L'étude a été menée dans une unité spécialisée stress et anxiété (service de consultation psychiatrique adulte) du CHU de Lille, en France. Les patients ont été adressés par leur médecin généraliste pour le traitement psychologique des symptômes d'anxiété dans le contexte d'un stress (ou évènement de vie stressant) récent. Pour améliorer le recrutement, les médecins généralistes aux alentours ont été informés de l'étude à l'occasion de formations médicales continues, de réunions scientifiques ou d'autres travaux collaboratifs entre les services de soins primaires et de psychiatrie.

v. Randomisation

Immédiatement après l'inclusion et l'évaluation, les patients ont été randomisés au hasard dans l'un des trois groupes à l'aide d'un processus de randomisation central basé sur le Web (1 : 1 : 1 :) La séquence de randomisation a été générée par un statisticien indépendant (qui n'a participé à l'évaluation des patients à aucun moment de l'étude) à l'aide de nombres

aléatoires générés par ordinateur avec des blocs de taille 6 et une stratification centrale conforme aux *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) (Moher et al., 2001). La séquence de randomisation a été réalisée dans le système de formulaire électronique de rapport de cas (eCRF) pour garantir une procédure de randomisation centralisée en temps réel. Un document décrivant la procédure de randomisation a été gardé en sécurité et confidentiel au centre d'investigation clinique (CIC) du CHU de Lille.

vi. Accord des sujets

Au cours d'un entretien médical, les participants ont reçu des informations orales et écrites détaillant le déroulement de l'essai et une période de réflexion leur a été accordée. Un consentement éclairé a été recueilli auprès de chaque sujet avant leur entrée dans l'étude.

vii. Choix du suivi

La durée du programme était de 6 semaines (5 séances, une séance par semaine). Nous avons donc réalisé l'évaluation post-traitement 2 mois après l'inclusion pour apporter une légère souplesse dans la planification des séances. L'évaluation à 6 mois est la référence généralement trouvée dans la littérature pour la mesure du suivi à long terme.

viii. Intervention

Le contenu des 2 programmes était identique mais l'un était administré en face-à-face et l'autre sur ordinateur en e-learning.

TCC en face à face

Le programme contenait 5 séances individuelles hebdomadaires de 45 minutes à 1 heure avec des psychologues cliniciens qualifiés (diplômé d'un master ou d'une formation spécialisée en TCC) et possédant une expérience

d'au moins un an de pratique en TCC. Des informations, des exercices et des tâches à domicile ont été administrés par le thérapeute sans supports self-help. Au début de chaque séance, le thérapeute interrogeait le participant sur les éventuels événements indésirables et les changements de doses médicamenteuses depuis la dernière séance.

TCC mixte

Le programme comprenait 5 séances individuelles hebdomadaires d'une durée d'une heure que les patients effectuaient sur un ordinateur de l'unité. Ils réalisaient chaque session via des supports self-help (vidéos, enregistrements audio, e-books, exercices, etc.) donnés sur clé USB pour éviter les problèmes de connexion. Les sujets bénéficiaient d'une courte intervention de 10 minutes avec une infirmière (5 minutes avant la session et 5 minutes après la session e-learning). Le but de ce contact en face-à-face était de renforcer la présence sociale (guidance focalisée sur l'adhésion) et de donner des conseils techniques (guidance technique). L'infirmière enquêtait également sur les événements indésirables éventuels et sur les changements de dose médicamenteuse depuis la dernière session. Elle répondait également aux éventuelles questions du patient et les guidait dans la navigation du programme informatique. Le patient était encouragé à pratiquer un ou plusieurs exercices quotidiens pendant 20 minutes par jour, 5 à 6 jours par semaine. Pour l'entraînement à domicile entre les séances, les patients pouvaient utiliser la plateforme en ligne grâce à un identifiant et un mot de passe qui leur avaient été communiqués.

Groupe contrôle sur liste d'attente (WLC)

Les patients du groupe contrôle recevaient des soins habituels par l'intermédiaire de leur médecin traitant. Après l'évaluation à 2 mois, ils ont pu bénéficier au choix de l'un ou l'autre des deux programmes thérapeutiques.

ix. Mesures

Étant donné que le TAA est un trouble réactionnel qui soulève des problèmes de diagnostic, les symptômes ne sont pas précisément décrits comme dans les troubles anxieux (par exemple, comme dans le trouble anxieux généralisé). L'approche utilisée pour l'évaluation du TAA doit donc être multidimensionnelle, et mesurer plusieurs dimensions du stress et de l'anxiété.

Le critère de jugement principal de la présente étude était le *State-Trait Anxiety Inventory-Trait* (STAI-T) (Spielberger, 1983), ou inventaire d'anxiété trait. Il s'agit d'un questionnaire de 20 items avec 4 niveaux de notation (de 1 = pas du tout à 4 = beaucoup ; score total de 20 à 80) sur ce que les sujets ressentent généralement (9 items inversés). Plus le score est élevé, plus le niveau d'anxiété est élevé.

Les critères de jugements secondaires étaient les suivants :

L'*Hospital Anxiety Depression Scale* (HADS) (Zigmond et Snaith, 1983) est un questionnaire qui évalue les troubles anxieux et dépressifs à l'aide de 14 items éléments évalués sur une échelle de 0 à 3, avec 7 questions liées à l'anxiété (total A) et 7 questions liées aux symptômes dépressifs (total D). Un score entre 8 et 10 sur chacune des sous-échelles est considéré comme indiquant un risque (possible ou probable) de troubles anxieux ou dépressifs.

Le *Penn State Worry Questionnaire* (PSWQ) (Meyer et al., 1990) est un questionnaire d'auto-évaluation composé de 16 items mesurant la tendance générale à s'inquiéter, avec des réponses basées sur une échelle de Likert à 5 points allant de 1 = pas du tout caractéristique à 5 = extrêmement caractéristique (les scores vont de 16 à 80). Plus le score est élevé, plus le niveau d'inquiétude est élevé.

Le *Perceived Stress Scale* (PSS) est une échelle de stress perçu (Cohen et al., 1983) qui provient du modèle transactionnel de stress et qui contient 14 items. Le score total varie de 0 à 56. Un score plus élevé représente un niveau de stress

plus élevé. Deux dimensions émergent de cette échelle : la menace perçue et les ressources perçues pour y faire face.

L'échelle visuelle analogique est souvent utilisée pour mesurer l'intensité de divers symptômes, en particulier la douleur. L'échelle visuelle analogique du stress (EVA-stress) (Lesage et al., 2012) a été utilisée pour la première fois en 1996 comme évaluation subjective du stress. Il s'agit d'un segment horizontal dont les extrémités sont définies comme les limites du paramètre à mesurer (de 0 = pas de stress à 100 = stress maximal).

Le *Beck Depression Inventory* (BDI) abrégé (Beck et al., 1961) est un questionnaire d'auto-évaluation mesurant la gravité de la dépression avec 13 items allant de 0 à 3. Plus le score est élevé, plus le niveau de dépression est élevé.

L'échelle visuelle analogique de satisfaction (EVA-satisfaction) (de 0 = pas du tout satisfait à 100 = très satisfait) a été utilisée pour mesurer la satisfaction globale des sujets à l'égard des deux programmes thérapeutiques.

d. Analyse statistique

Un total de 120 patients (40 par groupe) était nécessaire pour obtenir une puissance statistique de 80% avec un alpha bilatéral de 0,025 pour montrer une différence moyenne de 11,5 dans le changement à 2 mois de la STAI-T entre chaque groupe expérimental et le groupe contrôle. La taille de l'échantillon a été calculée en supposant un écart type de 14,6 pour le changement à 2 mois de la STAI-T et en tenant compte de 20% de données manquantes. Le protocole publié (Servant, Leterme et al., 2017) apporte plus de détails sur le calcul du nombre de sujets.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées de manière indépendante dans le service de biostatistique du CHU de Lille en utilisant le logiciel SAS 9.4

(SAS Institute Inc). Les variables qualitatives ont été exprimées sous forme de fréquences et de pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type dans le cas d'une distribution gaussienne, sinon par la médiane et l'intervalle interquartile. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et par le test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites par les nombres et les pourcentages de chaque catégorie. Les caractéristiques des patients à la ligne de base ont été décrites pour chacun des 3 bras. Toutes les analyses pour les objectifs primaires et secondaires ont été effectuées sur tous les patients randomisés dans leur groupe de randomisation d'origine selon les principes d'intention de traiter (ITT). Tous les tests statistiques entre chaque groupe expérimental et le groupe contrôle étaient bilatéraux au niveau de signification de 2,5% ; tous les autres tests statistiques étaient bilatéraux au niveau de signification de 5%. Aucun ajustement pour les tests multiples concernant le nombre de critères secondaires n'a été appliqué et, par conséquent, tous les objectifs secondaires sont considérés comme exploratoires.

Des comparaisons des changements à 2 mois par rapport à la ligne de base pour le critère principal et les critères secondaires entre chaque groupe expérimental et le groupe contrôle ont été effectuées à l'aide du modèle d'analyse des données longitudinales contraintes (cLDA) proposé par Liang et Zeger. Nous avons choisi d'utiliser le modèle cLDA en raison des avantages potentiels de ce modèle par rapport au modèle conventionnel d'analyse longitudinale de la covariance (ANCOVA) (Liu et al., 2009). Dans le cLDA, les valeurs de base et post-base sont modélisées en tant que variables dépendantes à l'aide d'un modèle mixte linéaire (un modèle de covariance non structuré), et les vraies moyennes de base sont contraintes d'être les mêmes pour les 3 groupes. Par conséquent, le cLDA donne un ajustement pour les valeurs de base en estimant l'effet du traitement. L'effet du traitement

(différence moyenne des variations à 2 mois entre les groupes) a été estimé par l'interaction temps-par-bras.

Des comparaisons sur les changements de 2 mois à 6 mois par rapport aux valeurs initiales concernant le critère principal et les critères secondaires entre les deux groupes expérimentaux ont également été effectuées à l'aide du modèle cLDA.

Enfin, nous avons évalué la variation des scores (critères de jugement principal et secondaires) des visites de 2 mois à 6 mois séparément dans chaque groupe expérimental en utilisant un modèle linéaire mixte (un modèle de covariance non structuré) comprenant les 3 mesures répétées (ligne de base, 2 mois, 6 mois) ; des comparaisons post hoc entre les visites à 2 mois et 6 mois ont été effectuées en utilisant un contraste linéaire. La même méthodologie a été utilisée pour évaluer la variation des scores entre 2 mois et 6 mois chez les patients du groupe contrôle ayant choisi la TCC en face à face lors de la visite à 2 mois.

Pour les analyses concernant l'efficacité sur le critère principal et les critères secondaires, les valeurs manquantes ont été traitées par plusieurs procédures d'imputation. Les données manquantes ont été imputées selon l'hypothèse du « manque au hasard » en utilisant une approche de régression à commutation (équation chaînée avec $m = 20$ imputations) avec une méthode d'appariement moyenne prédictive pour les variables continues, et la régression logistique (binaire, ordinale ou polynomiale) pour les variables qualitatives (Buuren et Groothuis, 2011). La procédure d'imputation a été effectuée en utilisant les principales caractéristiques de base, les résultats et le groupe attribué, et les estimations obtenues dans les différents ensembles de données imputées ont été combinées en utilisant les règles de Rubin (Rubin, 1989 ; Li et al., 1991). Des analyses d'efficacité de sensibilité ont été menées pour le critère de jugement principal en utilisant toutes les mesures STAI-T disponibles

(analyse de cas complète) et en excluant les patients présentant des écarts majeurs au protocole (analyse par protocole).

e. Résultats

i. Caractéristiques à la ligne de base

120 patients ont été inclus de janvier 2016 à octobre 2018 et ont été randomisés au hasard dans le groupe TCC en face-à-face, TCC mixte ou contrôle sur liste d'attente (WLC) (Figure 2). Parmi ces patients, un patient (affecté dans le groupe TCC en face à face) a été exclu de l'analyse principale en raison de la perte de son formulaire de rapport de cas (CRF). Les caractéristiques cliniques et sociodémographiques des 119 patients inclus dans l'analyse principale sont présentées dans le Tableau 2, tous groupes confondus et par groupe. 64,7% des patients étaient des femmes et la cause la plus fréquente de TAA était le stress au travail (76,5%). Les cadres et dirigeants d'équipe sont la catégorie socioprofessionnelle la plus représentée (31,1%). Il n'y avait pas de différences majeures entre les 3 groupes à la ligne de base. Nous pouvons noter un petit déséquilibre dans les catégories socioprofessionnelles, avec une population moins active dans le groupe contrôle.

Tableau 2

Caractéristiques cliniques et sociodémographiques

Variables	Ensemble N=119	TCC face-à-face N=39	TCC mixte N=40	WLC N=40
Hommes, n(%)	42 (35.3)	14 (35.9)	14 (35.0)	14 (35.0)
Age en année, moyenne ± ET	37.9 ± 10.2	37.3 ± 9.3	37.4 ± 11.6	39.1 ± 9.7
Catégorie socio-professionnelle, n (%)				
Agriculteurs	1 (0.9)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Artisans	4 (3.5)	2 (5.1)	1 (2.7)	1 (2.6)
Dirigeants	41 (36.0)	12 (30.8)	13 (35.1)	16 (42.1)
Professions intermédiaires	15 (13.1)	7 (17.9)	5 (13.5)	3 (7.9)
Employés	37 (32.4)	12 (30.8)	9 (24.3)	16 (42.1)
Ouvriers	15 (13.2)	5 (12.8)	8 (21.6)	2 (5.3)
Autres	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
Population active, n(%)	96 (82.8)	36 (92.3)	31 (81.6)	29 (74.4)
Cause du TAA				
Travail	91 (76.5)	30 (76.9)	29 (72.5)	32 (80.0)
Famille	23 (19.3)	11 (28.2)	7 (17.5)	5 (12.5)
Santé	19 (16.0)	8 (20.5)	7 (17.5)	4 (10.0)
Vie sentimentale	18 (15.1)	5 (12.8)	8 (20.0)	5 (12.5)
Finances	8 (6.7)	2 (5.1)	3 (7.5)	3 (7.5)
Amis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Problèmes juridiques	2 (1.7)	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (2.5)
Transport	2 (1.7)	1 (2.6)	1 (2.5)	0 (0.0)
Entretien	5 (4.2)	0 (0.0)	3 (7.5)	2 (5.0)
Loisirs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Autres causes	19 (16.0)	7 (17.9)	6 (15.0)	6 (15.0)



Figure 2. Organigramme de l'étude.

ii. Efficacité des deux programmes thérapeutiques après 2 mois de traitement sur le critère principal (objectif principal).

Comme présenté dans le Tableau 3, le score à l'inventaire d'anxiété trait (STAI-T) s'est amélioré de manière significative dans les deux groupes thérapeutiques après deux mois de traitement par rapport au groupe contrôle, avec une variation absolue moyenne de -11,7 (IC à 95%, -16,0 à -7,4) dans le groupe TCC face-à-face, -15,8 (IC 95%, -19,1 à -12,6) dans le groupe TCC mixte et -0,5 (IC 95%, -2,9 à 1,9) dans le groupe WLC. La taille d'effet (différence moyenne entre les groupes de la variation par rapport au groupe contrôle) associée à la TCC en face-à-face était de -11,0 (IC à 95%, -15,5 à -6,5; $p < 0,001$), et la taille d'effet associée à la TCC mixte était de -14,1 (IC à 95%, -18,6 à -9,7; $p < 0,001$). Les mêmes résultats ont été obtenus dans les analyses en per-protocole et dans les analyses de cas complètes (Supplément Tableau 3).

iii. Efficacité des deux programmes thérapeutiques après 2 mois de traitement sur les critères secondaires (objectif secondaire 1).

Comme présenté dans le Tableau 3, une amélioration significative de toutes les autres échelles d'auto-évaluation en faveur de deux groupes d'intervention (TCC face-à-face et TCC mixte) par rapport au groupe contrôle a également été mise en évidence, à l'exception de la sous-échelle de dépression à l'HADS pour le groupe TCC face-à-face. En effet, les sujets de ce groupe n'ont pas amélioré significativement leurs scores à 2 mois sur cette sous-échelle (variation absolue moyenne de -0,7 (IC à 95%, -1,9 à 0,5)) par rapport aux sujets du groupe contrôle (changement absolu moyen, 0,3 (IC à 95%, -0,6 à

1,2); différence moyenne entre les groupes, -0,8 (IC à 95%, -2,1 à 0,5), p = 0,41).

Tableau 3

Comparaisons des variations des scores entre la ligne de base et 2 mois entre les contrôles et les deux groupes expérimentaux

Variables	WLC	TCC face-à-face	Différence avec les contrôles de variation par rapport à la ligne de base, ajustée à la valeur de référence.		TCC mixte	Différence avec les contrôles de variation par rapport à la ligne de base, ajustée à la valeur de référence.	
	Moyenne (IC 95%)	Moyenne (IC 95%)	Moyenne (IC 95%)	Valeurp	Moyenne (IC 95%)	Moyenne (IC 95%)	Valeurp
STAI-T							
Ligne de base	54.7 (51.8 à 57.5)	55.2 (52.1 à 58.2)			57.9 (55.3 à 60.4)		
2 mois	54.2 (51.3 à 57.1)	43.5 (39.4 à 47.7)			42.0 (38.5 à 45.5)		
Variation	-0.5 (-2.9 à 1.9)	-11.7 (-16.0 à -7.4)	-11.0 (-15.5 à -6.5)	<0.001	-15.8 (-19.1 à -12.6)	-14.1 (-18.6 à -9.7)	<0.001
HAD anxiété							
Ligne de base	12.6 (11.9 à 13.3)	13.3 (12.5 à 14.2)			14.1 (13.2 à 14.9)		
2 mois	12.5 (11.4 à 13.5)	9.1 (8.0 à 10.2)			8.6 (7.7 à 9.5)		
Variation	-0.1 (-0.9 à 0.7)	-4.1 (-5.1 à -3.1)	-3.8 (-5.0 à -2.6)	<0.001	-5.4 (-6.4 à -4.4)	-4.9 (-6.1 à -3.7)	<0.001
HAD dépression							
Ligne de base	5.6 (4.8 à 6.4)	5.9 (5.1 à 6.7)			6.3 (5.5 à 7.0)		
2 mois	5.9 (4.9 à 6.8)	5.2 (3.9 à 6.5)			3.4 (2.5 à 4.3)		
Variation	0.3 (-0.6 à 1.2)	-0.7 (-1.9 à 0.5)	-0.8 (-2.1 à 0.5)	0.41	-2.9 (-3.7 à -2.1)	-2.8 (-4.2 à -1.6)	<0.001
PSS							
Ligne de base	47.0 (44.8 à 49.1)	47.7 (45.7 à 49.7)			47.9 (45.5 à 50.2)		
2 mois	46.1 (44.2 à 48.1)	39.4 (36.5 à 42.4)			38.2 (35.9 à 40.4)		
Variation	-0.8 (-2.7 à 1.0)	-8.3 (-11.0 à -5.5)	-7.0 (-10.0 à -4.0)	<0.001	-9.7 (-12.2 à -7.2)	-8.4 (-11.4 à -5.4)	<0.001
PSWQ							
Ligne de base	47.0 (44.9 à 49.0)	47.4 (45.5 à 49.4)			48.4 (46.8 à 50.0)		
2 mois	46.2 (44.5 à 47.9)	43.4 (41.1 à 45.7)			42.3 (40.5 à 44.0)		
Variation	-0.8 (-2.8 à 1.2)	-4.0 (-6.2 à -1.9)	-3.0 (-5.5 à -0.5)	0.034	-6.1 (-7.9 à -4.4)	-4.7 (-7.1 à -2.2)	<0.001
BDI							
Ligne de base	7.8 (6.4 à 9.1)	8.9 (7.3 à 10.4)			9.4 (7.6 à 11.1)		

Variables	WLC	TCC face-à-face	Différence avec les contrôles de variation par rapport à la ligne de base, ajustée à la valeur de référence.		TCC mixte	Différence avec les contrôles de variation par rapport à la ligne de base, ajustée à la valeur de référence.	
	Moyenne (IC 95%)	Moyenne (IC 95%)	Moyenne (IC 95%)	Valeurp	Moyenne (IC 95%)	Moyenne (IC 95%)	Valeurp
2 mois	7.5 (6.1 à 8.8)	6.1 (4.5 à 7.6)			6.1 (4.6 à 7.6)		
Variation	-0.3 (-1.5 à 0.9)	-2.8 (-4.5 à -1.2)	-2.0 (-3.7 à -0.4)	0.032	-3.2 (-4.5 à -2.0)	-2.3 (-4.0 à -0.6)	0.014
EVA-stress							
Ligne de base	71.7 (66.8 à 76.5)	73.8 (69.0 à 78.6)			75.1 (71.4 à 78.8)		
2 mois	66.9 (62.1 à 71.7)	38.5 (30.6 à 46.5)			34.9 (28.9 à 40.8)		
Variation	-4.8 (-9.9 à 0.3)	-35.2 (-43.1 à -27.4)	-29.1 (-37.9 à -20.4)	<0.001	-40.3 (-46.7 à -33.8)	-34.0 (-42.4 à -25.6)	<0.001

Note. IC 95% : Intervalle de confiance à 95%. Les valeurs sont rapportées après avoir traité les valeurs manquantes par des imputations multiples. La correction de Bonferroni a été appliquée pour toutes les comparaisons. STAI-T : inventaire d'anxiété trait ; HAD anxiété : échelle de dépression et d'anxiété - sous-échelle anxiété ; HAD dépression : échelle de dépression de d'anxiété - sous-échelle dépression ; PSS : échelle de stress perçu ; PSWQ : questionnaire sur les inquiétudes ; BDI : inventaire de dépression de Beck ; EVA-stress : échelle visuelle analogique du stress.

Supplément Tableau 3

Analyse en per protocole et analyse de cas complète pour le critère principal : le score STAI-T

	WLC		TCC face-à-face		Différence avec les contrôles de variation à partir de la ligne de base, ajustée à la valeur de référence		TCC mixte		Différence avec les contrôles de variation à partir de la ligne de base, ajustée à la valeur de référence	
	N	Moyenne (IC 95%)	N	Moyenne (IC 95%)	Moyenne (IC 95%)	Valeur-p	N	Moyenne (IC 95%)	Moyenne (IC 95%)	Valeur-p
Per protocole										
Ligne de base	38	54.7 (51.7 à 57.6)	38	55.2 (52.0 à 58.3)			39	57.9 (55.3 à 60.5)		
2 mois	37	54.8 (51.7 à 57.8)	36	43.3 (38.9 à 47.6)			36	41.7 (38.0 à 45.5)		
Variation	37	0.4 (-1.9 à 2.7)	36	-11.9 (-16.4 à -7.4)	-12.0 (-16.6 à -7.4)	<0.001	36	-16.4 (-19.9 à -12.9)	-15.3 (-19.9 à 10.7)	<0.001
Analyse de cas complète										
Ligne de base	40	54.7 (51.8 à 57.5)	39	55.2 (52.1 à 58.2)			40	57.9 (55.3 à 60.4)		
2 mois	39	54.3 (51.3 à 57.3)	36	43.3 (38.9 à 47.6)			37	42.0 (38.3 à 45.7)		
Variation	39	-0.1 (-2.4 à 2.2)	36	-11.9 (-16.4 à -7.4)	-11.5 (-16.0 à -7.0)	<0.001	37	-16.1 (-19.6 à -12.7)	-14.5 (-19.0 à -10.0)	<0.001

Note. STAI-T : inventaire d'anxiété trait.

iv. Comparaisons des scores entre les deux groupes thérapeutiques après deux mois de traitement et 6 mois après l'inclusion (objectif secondaire 2).

Comme présenté dans le Tableau 4, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes thérapeutiques sur l'inventaire d'anxiété trait (STAI-T) après 2 mois de traitement (différence moyenne entre les groupes, -3,2 (IC à 95%, -7,8 à 1,3), $p = 0,16$) et 6 mois après l'inclusion (différence moyenne entre les groupes, -4,6 (IC à 95%, -10,3 à 1,1), $p = 0,12$). Aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes TCC face-à-face et TCC mixte sur le score à la sous-échelle anxiété de l'HADS après 2 mois de traitement (différence moyenne entre les groupes, -1,1 (IC à 95%, -2,3 à 0,1), $p = 0,076$) ; cependant, une différence significative a été mise en évidence entre les deux groupes à 6 mois post-inclusion. En effet, le changement moyen entre la ligne de base et 6 mois était de -6,2 (IC à 95%, -7,2 à -5,3) dans le groupe TCC mixte (tombant en dessous du seuil de risque de développer un trouble anxieux ou dépressif (<8)), alors que le changement moyen entre la ligne de base et 6 mois post-inclusion était de -3,6 (IC à 95%, -4,6 à -2,6) dans le groupe TCC en face-à-face (différence moyenne entre les groupes, -2,2 (95% CI, -3,8 à -0,7), $p = 0,004$). Une différence significative entre les deux groupes thérapeutiques a été mise en évidence dans le changement par rapport à la ligne de base du score à la sous-échelle dépression de l'HADS après 2 mois de traitement (différence moyenne entre les groupes, -2,1 (IC à 95%, -3,4 à -0,7), $p = 0,003$). Cette différence significative s'est maintenue à 6 mois (différence moyenne entre les groupes, -1,8 (IC à 95%, -3,2 à 0,4), $p = 0,014$). Aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes TCC face-à-face et TCC mixte sur l'échelle de stress perçu, ni après 2 mois de traitement ($p = 0,36$) ni à 6 mois post-inclusion (p

= 0,76). Aucune différence significative n'a été trouvée entre les groupes TCC face-à-face et TCC mixte sur le *Penn State Worry Questionnaire*, le *Beck Depression Inventory* et l'échelle visuelle analogique du stress à 2 mois et 6 mois post-inclusion.

Tableau 4

Comparaisons des variations des scores par rapport à la ligne de base entre le groupe TCC face-à-face et le groupe TCC mixte

Variables	TCC face-à-face	TCC mixte	Différence de variation par rapport à la ligne de base, ajustée à la valeur de référence.	
	Moyenne (IC 95%)	Moyenne (IC 95%)	Moyenne (IC 95%)	Valeur p
STAI-T				
Ligne de base	55.2 (52.1 à 58.2)	57.9 (55.3 à 60.4)		
2 mois	43.5 (39.4 à 47.7)	42.0 (38.5 à 45.5)		
6 mois	43.5 (38.7 à 48.3)	39.8 (36.2 à 43.3)		
Variation (2 mois-ligne de base)	-11.7 (-16.0 à -7.4)	-15.8 (-19.1 à -12.6)	-3.2 (-7.8 à 1.3)	0.16
Variation (6 mois-ligne de base)	-11.7 (-16.2 à -7.1)	-18.1 (-21.7 à -14.4)	-4.6 (-10.3 à 1.1)	0.12
HAD anxiété				
Ligne de base	13.3 (12.5 à 14.2)	14.1 (13.2 à 14.9)		
2 mois	9.1 (8.0 à 10.2)	8.6 (7.7 à 9.5)		
6 mois	9.7 (8.3 à 11.1)	7.8 (6.9 à 8.8)		
Variation (2 mois-ligne de base)	-4.1 (-5.1 à -3.1)	-5.4 (-6.4 à -4.4)	-1.1 (-2.3 à 0.1)	0.076
Variation (6 mois-ligne de base)	-3.6 (-4.6 à -2.6)	-6.2 (-7.2 à -5.3)	-2.2 (-3.8 à -0.7)	0.004
HAD dépression				
Ligne de base	5.9 (5.1 à 6.7)	6.3 (5.5 à 7.0)		
2 mois	5.2 (3.9 à 6.5)	3.4 (2.5 à 4.3)		
6 mois	4.9 (3.5 à 6.2)	3.3 (2.3 à 4.3)		
Variation (2 mois-ligne de base)	-0.7 (-1.9 à 0.5)	-2.9 (-3.7 à -2.1)	-2.1 (-3.4 à -0.7)	0.003
Variation (6 mois-ligne de base)	-1.1 (-2.4 à 0.2)	-3.0 (-3.9 à -2.1)	-1.8 (-3.2 à 0.4)	0.014
PSS				
Ligne de base	47.7 (45.7 à 49.7)	47.9 (45.5 à 50.2)		

Variables	TCC face-à-face	TCC mixte	Différence de variation par rapport à la ligne de base, ajustée à la valeur de référence.	
	Moyenne (IC 95%)	Moyenne (IC 95%)	Moyenne (IC 95%)	Valeur p
2 mois	39.4 (36.5 à 42.4)	38.2 (35.9 à 40.4)		
6 mois	46.7 (44.9 à 48.5)	47.0 (45.6 à 48.4)		
Variation (2 mois-ligne de base)	-8.3 (-11.0 à -5.5)	-9.7 (-12.2 à -7.2)	-1.4 (-4.5 à 1.6)	0.36
Variation (6 mois-ligne de base)	-1.0 (-3.8 à 1.8)	-0.9 (-3.4 à 1.7)	0.3 (-1.9 à 2.6)	0.76
Score PSWQ				
Ligne de base	47.4 (45.5 à 49.4)	48.4 (46.8 à 50.0)		
2 mois	43.4 (41.1 à 45.7)	42.3 (40.5 à 44.0)		
6 mois	43.4 (40.9 à 45.9)	41.4 (39.3 à 43.5)		
Variation (2 mois-ligne de base)	-4.0 (-6.2 à -1.9)	-6.1 (-7.9 à -4.4)	-1.7 (-4.3 à 0.9)	0.19
Variation (6 mois-ligne de base)	-4.0 (-6.2 à -1.8)	-7.0 (-8.9 à -5.2)	-2.4 (-5.5 à 0.6)	0.11
BDI				
Ligne de base	8.9 (7.3 à 10.4)	9.4 (7.6 à 11.1)		
2 mois	6.1 (4.5 à 7.6)	6.1 (4.6 à 7.6)		
6 mois	5.5 (3.6 à 7.3)	3.9 (2.9 à 4.9)		
Variation (2 mois-ligne de base)	-2.8 (-4.5 à -1.2)	-3.2 (-4.5 à -2.0)	-0.3 (-2.0 à 1.4)	0.74
Variation (6 mois-ligne de base)	-3.4 (-5.3 à -1.5)	-5.4 (-6.6 à -4.2)	-1.7 (-3.6 à 0.2)	0.078
EVA-stress				
Ligne de base	73.8 (69.0 à 78.6)	75.1 (71.4 à 78.8)		
2 mois	38.5 (30.6 à 46.5)	34.9 (28.9 à 40.8)		
6 mois	39.1 (30.4 à 47.7)	32.2 (25.4 à 39.1)		
Variation (2 mois-ligne de base)	-35.2 (-43.1 à -27.4)	-40.3 (-46.7 à -33.8)	-4.8 (-13.4 à 3.7)	0.27
Variation (6 mois-ligne de base)	-34.8 (-43.5 à -26.1)	-42.9 (-49.4 à -36.4)	-7.1 (-18.0 à 3.8)	0.20

Note. IC 95% : Intervalle de confiance à 95%. Les valeurs sont rapportées après avoir traité les valeurs manquantes par des imputations multiples. STAI-T : inventaire d'anxiété trait ; HAD anxiété : échelle de dépression et d'anxiété - sous-échelle anxiété ; HAD dépression : échelle de dépression de d'anxiété - sous-échelle dépression ; PSS : échelle de stress perçu ; PSWQ : questionnaire sur les inquiétudes ; BDI : inventaire de dépression de Beck ; EVA-stress : échelle visuelle analogique du stress.

v. **Evolution des scores entre 2 mois et 6 mois pour les deux groupes expérimentaux séparément (objectif secondaire 3).**

Comme présenté dans le Tableau 5, aucune différence significative des scores entre 2 et 6 mois n'a été mise en évidence pour toutes les échelles d'auto-évaluation, à l'exception de l'échelle de stress perçu dans chaque groupe expérimental (variation moyenne de 7,5 (IC à 95%, 3,5 à 11,6) dans le groupe TCC en face-à-face et variation moyenne de 8,7 (IC à 95%, 5,6 à 11,7) dans le groupe TCC mixte), et pour l'inventaire de dépression de Beck dans le groupe TCC mixte uniquement (ce groupe a continué à améliorer son score au BDI à la visite de 6 mois par rapport à la visite de 2 mois, passant de 6,1 à 3,7). Pour ce groupe, le score BDI passe donc de la catégorie « dépression légère » à la visite de suivi à 2 mois à la catégorie « absence de dépression » à la visite de suivi à 6 mois.

Tableau 5

Variation des scores entre 2 mois et 6 mois dans les groupes TCC face-à-face et TCC mixte séparément.

Variables	TCC face-à-face			TCC mixte		
	N	Moyenne (IC 95%)	Valeur-p	N	Moyenne (IC 95%)	Valeur-p
STAI-T						
2 mois	36	43.3 (38.9 à 47.6)		37	42.0 (38.3 à 45.7)	
6 mois	31	44.2 (38.9 à 49.5)		32	39.5 (36.0 à 42.9)	
Variation (6 mois – 2 mois)	31	2.4 (-2.1 à 7.0)	0.28	32	-1.9 (-5.5 à 1.8)	0.30
HAD anxiété						
2 mois	36	9.2 (8.0 à 10.4)		36	8.4 (7.6 à 9.2)	
6 mois	31	9.7 (8.0 à 11.3)		32	7.7 (6.7 à 8.6)	
Variation (6 mois – 2 mois)	31	0.9 (-0.4 à 2.3)	0.17	32	-0.6 (-1.5 à 0.3)	0.17
HAD dépression						

Variables	TCC face-à-face			TCC mixte		
	N	Moyenne (IC 95%)	Valeur-p	N	Moyenne (IC 95%)	Valeur-p
2 mois	36	5.3 (3.8 à 6.7)		36	3.4 (2.4 à 4.3)	
6 mois	31	4.8 (3.3 à 6.2)		32	3.1 (2.1 à 4.1)	
Variation (6 mois – 2 mois)	31	-0.1 (-1.6 à 1.3)	0.86	32	-0.2 (-1.0 à 0.7)	0.69
PSS						
2 mois	36	39.6 (36.5 à 42.8)		37	37.8 (35.5 à 40.2)	
6 mois	31	46.9 (44.9 à 48.8)		32	46.9 (45.6 à 48.2)	
Variation (6 mois – 2 mois)	31	7.5 (3.5 à 11.6)	<0.001	32	8.7 (5.6 à 11.7)	<0.001
QIPS						
2 mois	36	43.4 (41.0 à 45.7)		37	42.1 (40.2 à 44.0)	
6 mis	31	43.1 (40.4 à 45.8)		32	40.6 (38.4 à 42.9)	
Variation (6 mois – 2 mois)	31	0.1 (-2.4 à 2.5)	0.97	32	-1.4 (-3.7 à 0.9)	0.23
BDI						
2 mois	36	6.2 (4.5 à 7.9)		37	6.1 (4.5 à 7.6)	
6 mois	31	5.6 (3.6 à 7.6)		32	3.7 (2.7 à 4.7)	
Variation (6 mois – 2 mois)	31	0.1 (-1.6 à 1.7)	0.95	32	-2.3 (-3.7 à -0.9)	0.002
VAS-stress						
2 mois	36	38.6 (30.4 à 46.9)		37	33.9 (27.8 à 40.0)	
6 mois	31	40.2 (31.3 à 49.1)		32	31.5 (24.0 à 39.0)	
Variation (6 mois – 2 mois)	31	3.2 (-6.0 à 12.3)	0.48	32	-2.4 (-10.1 à 5.4)	0.54

Note. IC 95% : Intervalle de confiance à 95%. STAI-T : inventaire d'anxiété trait ; HAD anxiété : échelle de dépression et d'anxiété - sous-échelle anxiété ; HAD dépression : échelle de dépression de d'anxiété - sous-échelle dépression ; PSS : échelle de stress perçu ; PSWQ : questionnaire sur les inquiétudes ; BDI : inventaire de dépression de Beck ; EVA-stress : échelle visuelle analogique du stress.

vi. Comparaison de la satisfaction globale entre les deux groupes expérimentaux (objectif secondaire 4).

En ce qui concerne la satisfaction globale, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes TCC en face-à-face et TCC mixte après

deux mois de traitement ($76,6 \pm 18,3$ vs $77,5 \pm 14,7$; $p = 0,81$) ou 6 mois après l'inclusion ($73,1 \pm 20,8$ vs $78,8 \pm 13,6$; $p = 0,21$).

vii. Analyse additionnelle pour les sujets du groupe contrôle ayant choisi la TCC en face-à-face.

Parmi les sujets du groupe contrôle, 30/39 ont choisi de recevoir la TCC en face-à-face. Après le traitement, les sujets du groupe contrôle ont considérablement amélioré leurs scores sur toutes les échelles d'auto-évaluation, à l'exception de l'échelle de stress perçu. En effet, le score au PSS est resté identique à 6 mois par rapport à 2 mois ($p = 0,33$) (Tableau 6).

Tableau 6

Variation des scores entre 2 mois et 6 mois dans le groupe contrôle pour les sujets ayant choisi la TCC en face-à-face après la visite à 2 mois.

Variables	TCC face-à-face		
	N	Moyenne (IC 95%)	Valeur-p
STAI-T			
2 mois	30	56.2 (52.9 à 59.5)	
6 mois	27	44.0 (39.9 à 48.2)	
Variation (6 mois – 2 mois)	27	-12.0 (-16.1 à -8.0)	<0.001
HAD anxiété			
2 mois	30	12.8 (11.5 à 14.1)	
6 mois	27	9.2 (7.6 à 10.8)	
Variation (6 mois – 2 mois)	27	-3.6 (-5.2 à -2.1)	<0.001
HAD dépression			
2 mois	30	6.1 (4.9 à 7.3)	
6 mois	27	4.1 (2.9 à 5.3)	
Variation (6 mois – 2 mois)	27	-2.1 (-3.2 à -1.0)	0.002
PSS			
2 mois	30	46.6 (44.2 à 49.0)	

Variables	TCC face-à-face		
	N	Moyenne (IC 95%)	Valeur-p
6 mois	27	45.4 (43.9 à 47.0)	
Variation (6 mois – 2 mois)	27	1.2 (-4.3 à 1.9)	0.33
PSWQ			
2 mois	30	46.9 (44.8 à 49.1)	
6 mois	27	43.2 (40.5 à 45.9)	
Variation (6 mois – 2 mois)	27	-4.0 (-6.7 à -1.3)	0.016
BDI			
2 mois	30	7.7 (5.9 à 9.4)	
6 mois	27	4.8 (3.2 à 6.3)	
Variation (6 mois – 2 mois)	27	-3.1 (-4.8 à -1.3)	0.006
EVA-stress			
2 mois	30	68.9 (63.5 à 74.3)	
6 mois	27	40.7 (30.0 à 51.4)	
Variation (6 mois – 2 mois)	27	-27.5 (-37.6 à -17.4)	<0.001

Note. STAI-T : inventaire d'anxiété trait ; HAD anxiété : échelle de dépression et d'anxiété - sous-échelle anxiété ; HAD dépression : échelle de dépression de d'anxiété - sous-échelle dépression ; PSS : échelle de stress perçu ; PSWQ : questionnaire sur les inquiétudes ; BDI : inventaire de dépression de Beck ; EVA-stress : échelle visuelle analogique du stress.

f. Discussion

Cette étude confirme qu'une intervention TCC est clairement efficace pour traiter le TAA et souligne l'efficacité d'une intervention Internet. La TCC en face-à-face et la TCC mixte sont toutes les deux efficaces pour réduire l'anxiété, la dépression, l'inquiétude et le stress perçu après deux mois de traitement chez les patients présentant un diagnostic strict de TAA selon le DSM-5. Ces améliorations sont maintenues lors du suivi à 6 mois sur la plupart des échelles. Étonnamment, la TCC mixte a montré une réduction significativement plus importante des scores à la sous-échelle dépression de

l'HADS à 2 mois et à 6 mois, et une réduction significativement plus importante du score à la sous-échelle anxiété de l'HADS à 6 mois, par rapport à la TCC en face-à-face sur ces critères d'évaluations secondaires.

Ces résultats suggérant la supériorité de la TCC mixte doivent être interprétés avec prudence. En effet, nous avons considéré les patients présentant un trouble d'adaptation avec anxiété, et nous avons exclu les patients présentant un trouble d'adaptation avec humeur dépressive et avec anxiété et humeur dépressive mixte. Les variations des scores à la sous-échelle de dépression HADS sous le seuil de normalité (<7) sont moins étudiées chez les patients dépressifs sous traitement et sont plus difficiles à interpréter.

Cependant, le score au BDI a continué à s'améliorer à 6 mois par rapport à 2 mois pour le groupe TCC mixte uniquement, tandis que pour le groupe TCC face-à-face, le score au BDI est resté stable, ce qui indique une amélioration de l'humeur à 6 mois par rapport au post-traitement chez les patients du groupe TCC mixte uniquement.

Concernant l'anxiété, bien que les résultats de la STAI-T ne soient pas significatifs, il y a une diminution plus importante à 2 mois et à 6 mois, suggérant une supériorité sur la diminution de l'anxiété pour le groupe TCC mixte.

La supériorité des résultats vis-à-vis de la TCC mixte par rapport à la TCC en face-à-face pourrait être expliquée par l'accès illimité aux sessions sur la plateforme en ligne pendant l'étude. En effet, les patients pouvaient revenir sur chaque séance autant de fois qu'ils le souhaitaient en se connectant à la plateforme depuis leur domicile. De plus, étant donné que les patients du groupe TCC mixte pouvaient utiliser la plateforme pour leur entraînement à domicile, ils ont très bien pu l'utiliser à la fin du traitement entre la visite de 2 mois et la visite de 6 mois, améliorant ainsi encore leurs scores d'anxiété et de dépression. La possibilité d'effectuer chaque session plusieurs fois, sans pression et à leur rythme a pu avoir un impact positif sur l'humeur et diminuer

l'anxiété de façon plus importante que si chaque session n'avait été effectuée qu'une seule fois en face-à-face.

L'augmentation significative du score de stress perçu à la visite de 6 mois par rapport à la visite de 2 mois pour les deux groupes expérimentaux est un résultat inattendu. Dans les programmes de gestion du stress comportementaux et cognitifs sur Internet, le PSS est le critère de jugement principal. Ce score s'améliore après l'intervention et est maintenu lors du suivi à long terme (Heber et al., 2017). L'augmentation du score PSS à long terme chez les patients atteints de TAA, redevenant identique au niveau de stress perçu basal, pourrait être expliquée par le fait que les facteurs de stress peuvent persister ou être réactivés même si les patients continuent à gérer l'anxiété pathologique. Il semble donc important d'évaluer les événements stressants chez les patients même s'ils ne répondent plus au diagnostic de TAA. Cette explication reste floue, mais l'hypothèse selon laquelle le stress et l'anxiété ne sont pas toujours exactement corrélés est possible.

Cette étude est importante car elle apporte de nouvelles données dans un domaine où les essais cliniques sont insuffisants. Elle suggère que la TCC mixte peut être équivalente ou même légèrement plus efficace que l'intervention classique en face-à-face (recommandation de première intention) pour le traitement psychologique du TAA. Cette constatation est une contribution importante dans le domaine des technologies de l'information en santé mentale et comportementale, car très peu d'études dans ce domaine ont comparé une intervention guidée sur Internet à la même intervention en face-à-face (Andersson et al., 2014). C'est également un résultat intéressant car la TCC mixte offre l'avantage de réduire de 6 fois le temps passé avec chaque patient par un professionnel de santé par rapport à la TCC en face-à-face, et pourrait donc être une solution plus rentable. En France, l'accès à la TCC dans les services de psychiatrie est limité car les professionnels de santé manquent de temps pour la psychothérapie. Une

intervention mixte qui combine une approche en ligne avec un temps plus court passé avec un professionnel de santé peut être d'un grand intérêt pour améliorer l'accès à la TCC. Les interventions mixtes peuvent offrir des avantages aux patients psychiatriques atteints de TAA ayant besoin d'un contact humain à la place d'une guidance par téléphone ou par mail. La TCC mixte pourrait être le meilleur format pour administrer une intervention Internet, donnant lieu à des résultats équivalents voire supérieurs à la TCC en face-à-face. Elle pourrait être également plus rentable.

La pandémie de Covid-19 que nous vivons actuellement impacte l'état psychique des individus. La fréquence de patients souffrant de TAA augmente de façon exponentielle. Les équipes de psychiatrie seront probablement de plus en plus débordées dans les mois et années à venir, ce qui aura pour conséquence un accroissement du temps d'attente de l'offre d'une prise en charge efficace de gestion du stress et de l'anxiété pour les patients. La TCC mixte, en réduisant le temps de contact avec un thérapeute, pourrait permettre cet accès à un plus grand nombre de patients.

Une des limites de cette étude est l'absence de mesure d'observance concernant l'entraînement à domicile entre les séances et entre les visites à 2 mois et à 6 mois. Il aurait été intéressant de mesurer, par exemple, le nombre d'exercices effectués, le temps passé à pratiquer les exercices quotidiennement, le nombre de connexions sur la plateforme ou encore la durée de connexion quotidienne.

De plus, même si nous n'avons trouvé aucune différence significative entre les deux groupes expérimentaux sur la satisfaction globale, sur une seule échelle EVA, il est difficile d'interpréter le sens de la satisfaction globale, car la satisfaction à l'égard d'un traitement peut être composée de plusieurs aspects (par exemple, le contenu, la relation avec le thérapeute, la fréquence des visites ...). Une autre limite de cette étude est de ne pas avoir fait passer à nouveau un MINI aux patients lors des évaluations post-traitements. Bien

que les patients présentaient une diminution significative de l'anxiété et du stress perçu à la fin de l'étude, suggérant qu'ils ne répondaient plus au diagnostic de TAA, un MINI à 2 mois et 6 mois après le traitement aurait pu confirmer que les patients ne répondaient plus aux critères diagnostiques selon le DSM-5. L'identification des facteurs de stress lors des visites post-traitement semble importante pour analyser l'augmentation du score de stress perçu entre la visite à 2 mois et la visite à 6 mois.

D'autres études sont nécessaires pour reproduire ces résultats chez des patients psychiatriques ambulatoires atteints de TAA. En outre, des travaux supplémentaires devraient être menés sur la rentabilité de la TCC mixte par rapport à la TCC en face-à-face pour le TAA. Enfin, une étude de supériorité entre la TCC en face-à-face et la TCC mixte pour l'ADA pourrait être menée. Dans l'intervention TCC mixte décrite dans cette étude, les patients ont dû se déplacer dans l'unité du service de psychiatrie du CHU pour effectuer leurs séances, ce qui ne leur a pas permis de bénéficier du principal avantage d'une intervention Internet guidée par téléphone ou par e-mail : éviter le déplacement. Pour pallier à ce problème, le temps de contact humain en face-à-face pourrait être effectué par téléconsultation. En effet, un essai contrôlé randomisé a montré une efficacité similaire entre une TCC administrée en personne ou par vidéoconférence pour réduire les symptômes d'anxiété, de stress et de dépression (Stubbings et al., 2013). La téléconsultation pourrait alors être une solution internet innovante permettant aux patients de bénéficier d'une intervention mixte mais entièrement réalisable à distance.

Des études futures pourraient également comparer l'efficacité de la TCC mixte par rapport à la TCC administrée sur internet avec guidance traditionnelle par échange de mails ou appels téléphonique (iTCC guidée traditionnelle). Ces études pourraient également évaluer si la TCC mixte est un moyen d'éliminer les effets négatifs parfois trouvés dans les interventions Internet non-guidées et iTCC guidées traditionnelles, tels que la non-réponse,

la détérioration, les difficultés techniques, les problèmes de mise en œuvre, les états émotionnels négatifs ou tout autres événements indésirables (Gullickson et al., 2019).

Enfin, la TCC mixte pourrait être évaluée dans d'autres pathologies psychiatriques et somatiques liées au stress, ou bien à visée de prévention des conséquences négatives liées au stress chez des sujets à risque.

g. Conclusions

La présente étude suggère qu'une TCC administrée sur Internet guidée par des contacts en face-à-face avec un professionnel de santé (TCC mixte) et le même programme administré en face-à-face par un thérapeute TCC sont tous deux efficaces pour les patients atteints de TAA en milieu psychiatrique. De plus, la TCC mixte semble être au moins aussi efficace que le même programme de TCC administré en face-à-face pour ces patients. La TCC mixte peut être une alternative rentable à la TCC en face-à-face pour les patients présentant un diagnostic de TAA et d'autres pathologies. Enfin, la TCC mixte pourrait engendrer des réductions significativement plus importantes de certains symptômes psychologiques par rapport à d'autres formats d'intervention, tels que la TCC classique en face-à-face ou l'TCC guidée traditionnelle, pour les patients présentant un diagnostic de TAA et d'autres pathologies.

Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour tirer des conclusions concernant ces dernières hypothèses.

Chapitre 2 : Mise au point d'un nouveau dispositif de biofeedback basé sur l'activation vagale

1. Intérêt d'un nouveau biofeedback basé sur l'activation vagale

En se basant sur la théorie polyvagale de Porges (2009), le suivi en temps réel de l'activation vagale semble pertinent car il pourrait permettre de suivre objectivement l'évolution du niveau de stress. Nous pourrions donc utiliser le suivi visuel des HF selon une analyse spectrale pour la pratique de ce nouveau biofeedback. Cependant, l'analyse spectrale des HF n'est pas une solution pour suivre en temps réel l'activation parasympathique. En effet, la quantification des HF selon une analyse spectrale est dépendante de la fréquence respiratoire : cette mesure des HF selon une analyse spectrale est sous-estimée pour des fréquences respiratoires inférieures à 12 cycles/minute (Jeanne et al., 2009).

La partie 2 de ce chapitre détaille le développement d'une nouvelle méthode de biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque, que nous avons appelé biofeedback hautes fréquences (BFB-HF), et la partie 3 apporte une preuve de concept de son efficacité chez 5 patients ambulatoires présentant des troubles anxieux et dépressifs.

2. Etapes d'élaboration de ce nouveau biofeedback de VFC

a. Développement d'une nouvelle mesure d'activation parasympathique

Une nouvelle méthode pour mesurer l'activation parasympathique a été développée par l'équipe du Centre d'Investigation Clinique – Innovation Technologique (CIC-IT) du CHRU de Lille : elle est basée sur la mesure de l'influence respiratoire des séries RR et reflétant spécifiquement l'activation parasympathique en temps réel (Logier et al., 2004, Logier et al., 2006). L'indice obtenu s'appelle « *High Frequency Variability Index* » (HFVI), ou indice de variabilité des hautes fréquences. A la différence des HF selon l'analyse spectrale, la mesure HFVI, en utilisant la surface sous la courbe pour son obtention, devient indépendante de la fréquence respiratoire et permet de s'affranchir du biais respiratoire influençant la quantification des HF (Jeanne et al., 2009). De plus, l'HFVI est normalisé afin qu'un pourcentage (de 0 à 100) d'activation parasympathique soit obtenu chez tous les individus (Logier et al., 2006). Enfin, les effets consécutifs de chaque perturbation du signal ECG sur les intervalles RR donnent une évaluation erronée de la VFC-HF en temps réel (quelle que soit la méthode d'obtention des HF). Un algorithme de filtrage en temps réel pour les séries d'intervalles R-R, permettant de détecter et de remplacer jusqu'à 90% d'échantillons erronés de la série R-R, tout en rattrapant le temps d'enregistrement réel, et sans engendrer aucun effet sur le résultat de l'analyse fréquentielle, a été développé (Logier et al., 2004). Cet algorithme de filtrage est utilisé pour obtenir l'HFVI en temps réel.

b. Evaluation de cette nouvelle mesure

Cette nouvelle mesure a été étudiée dans le domaine de la douleur, de l'analgésie, du stress et des émotions lors de différents stimuli. L'HFVI a d'abord été évalué chez 9 patients sous anesthésie générale lors d'une procédure chirurgicale (Logier et al. 2010) durant 4 périodes prédéfinies, durant et après la procédure. A T1 : après l'induction d'une Anesthésie Générale (GA) par un propofol et un sufentanil, avant la procédure chirurgicale, à T2 : pendant la procédure chirurgicale, à T3, au réveil en salle post-opératoire lorsque la douleur ressentie, mesurée grâce à une Echelle Visuelle Analogique de douleur (EVA) était élevée (>50 mm), et à T4, après suppression de la douleur par analgésie tronculaire, le score à l'EVA étant alors inférieur à 10. Les résultats montrent d'une part, une diminution significative de l'HFVI de 93 à 48 lors de l'incision chirurgicale (début de la période T2), lorsque le patient ne ressent pas la douleur, d'autre part, une faible HFVI à T3, lors du réveil en salle post-opératoire lorsque la douleur ressentie est forte (supérieure à 50 mm). Enfin, les résultats montrent un retour de l'HFVI à une valeur de base après suppression de la douleur par analgésie tronculaire (l'EVA tant alors inférieur à 10 mm) (Figure 3).

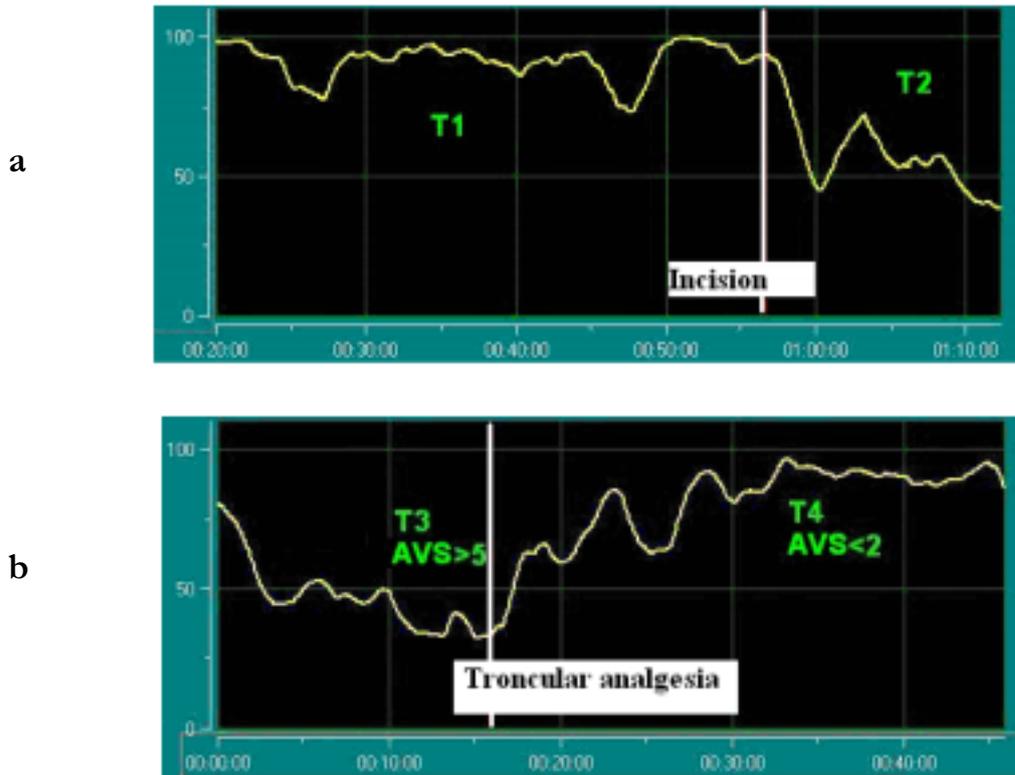


Figure 3. Evolution de l'indice HFVI durant 4 périodes de temps pendant une procédure chirurgicale. Figure a. Diminution de l'HFVI après l'incision chirurgicale ; Figure b. Augmentation de l'HFVI après l'analgésie tronculaire (Logier et al., 2010).

D'autres études exploratoires pendant plusieurs sortes de procédures chirurgicales, par exemple, pendant une chirurgie orthopédique, ont montré que le score HFVI était faible avant l'induction de l'anesthésie, période non liée à une stimulation douloureuse. Ce score était tout aussi faible que lors d'un événement douloureux (De Jonckheere et al, 2010). Ces constatations ont conduit cette équipe à étudier l'évolution de cet indice dans des conditions de stress psychologique ou d'exposition à des conditions expérimentales génératrices d'émotion.

Cet indice a donc ensuite été étudié dans le domaine de l'amélioration de la performance des équipes de gestion d'incidents dans des environnements

complexes (De jonckheere et al. 2010), dans le cadre du projet "France-USA HRO" lancé en mai 2007. Au cours de ce projet, les équipes de gestion des incidents françaises et américaines ont mené 6 exercices d'extinction d'incendie sur la plate-forme de simulation mise au point par l'École de formation de la sécurité civile en France. Les auteurs ont suivi l'évolution de l'HFVI chez quatre membres d'équipe de gestion des incidents confrontés à des événements stressants afin de mieux comprendre quels types de dynamique d'équipe peuvent influencer le stress. Dans ce contexte particulier, la technologie a été adaptée et les participants ont été équipé de dispositifs de détection sans fil ECG, se connectant à un ordinateur personnel via des interfaces Bluetooth classiques. Les résultats ont montré qu'une diminution de l'HFVI sur une période de 30 minutes correspond à une période de briefing identifiée comme potentiellement stressante par l'équipe de simulation.

Une autre étude a montré qu'un stimulus émotionnel négatif induit par la projection d'une vidéo de 80 secondes du film « *American History X* » est associé à une diminution de l'HFVI (de 95.5 à 81 en moyenne), chez 25 sujets sains âgés de 18 à 27 ans (De Jonckheere et al., 2012).

Une autre étude clinique chez 16 patients souffrant d'anorexie mentale montre que le retour de l'HFVI à la ligne de base après l'induction d'une émotion négative est significativement plus long chez ces patients, comparativement aux valeurs retrouvées chez 24 sujets sains (Figure 4) (Rommel et al. 2015).

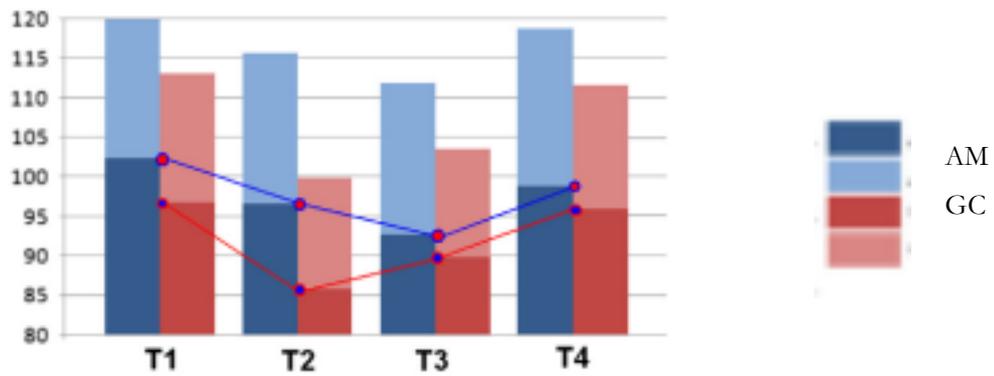


Figure 4. Evolution de l'indice HFVI avant, pendant et après l'induction d'une émotion négative pour un groupe de sujets présentant une anorexie mentale (AM) versus un groupe contrôle sains (GC). (T1) 2 minutes avant le début de l'induction d'une émotion négative ; (T2) pendant 80 secondes d'induction d'une émotion négative ; (T3) pendant la première période de récupération de 2 minutes qui suit l'induction d'une émotion négative ; (T4) pendant la deuxième période de récupération de 2 minutes qui suit l'induction d'une émotion négative.

Ce résultat est intéressant, car plusieurs études ont montré une altération de la flexibilité cognitive dans l'anorexie mentale (eg. Tchanturia et al., 2012 ; Sato et al., 2013 ; Friederich & Herzog, 2011). L'HFVI, lorsqu'il est utilisé de manière phasique par un temps de retour à la ligne de base après un stimulus (émotion négative, stress ...), pourrait donc être un indice reflétant la flexibilité cognitive, ou la flexibilité du SNA face au stress ou aux émotions négatives.

c. Comparaison de l'HFVI avec d'autres mesures de la VFC

Rommel et ses collaborateurs (2015) retrouvent une plus grande variation de l'HFVI comparativement à la mesure des HF de la VFC par la transformée

de Fourier (qui est plus statique et évolue moins dans le temps), avant, pendant et après l'induction d'une émotion négative. Ils suggèrent que l'HFVI pourrait être une mesure plus sensible à un stimulus que la mesure des HF par analyse fréquentielle par la transformée de Fourier.

Une étude récente chez l'animal a montré que, d'une part, l'HFVI présente une meilleure capacité à détecter les changements d'activité du SNA que la transformée de Fourier ou le RMSSD. En effet, l'HFVI présente une taille d'effet plus élevée ($d = 1,49$) que les autres paramètres (respectivement $d = 1,13$ et $d = 1,13$) dans sa diminution après une injection d'atropine, diminuant de manière significative de 57,3 à 40,4. D'autre part, les auteurs ont démontré que l'HFVI était associé à une variabilité interindividuelle plus faible, estimée en calculant le coefficient de variance (% CV) ; HFVI (% CV = 9,9), LF (% CV = 35,2), HF (% CV = 33,4) et RMSSD (% CV = 49,3), avant l'injection d'atropine et de propranolol (Garabedian et al. 2017).

d. Conception d'un dispositif médical de surveillance de l'HFVI

A partir de la mesure HFVI, un dispositif médical de surveillance de l'HFVI a été conçu (Figure 5) par l'équipe du CIC-IT du CHRU de Lille. Le but était d'optimiser la dose de médicaments analgésiques pendant les procédures chirurgicales. Ce moniteur donne en temps réel un indice d'activation parasympathique compris entre 0% (absence d'activation parasympathique) et 100% (activation parasympathique maximale). Sur la photographie ci-dessous, cet indice est appelé « *analgesia nociception index* » (ANI), en raison de son utilisation dans le domaine de la douleur et de l'analgésie. Sur la base de la prédiction de la réactivité hémodynamique (Boselli et al, 2015 ; Jeanne et al, 2014), la dose de médicaments analgésiques est ajustée pour que

l'activation parasympathique soit toujours comprise entre 50% et 70%. Lorsque l'indice est inférieur à 50, l'administration de médicaments analgésiques doit être augmentée pour prévenir les complications liées à une douleur non-ressentie pendant l'opération, au réveil (maux de tête ...). Lorsqu'il dépasse 70, l'administration d'analgésique doit être diminuée, car un excès de dose de médicament analgésique peut également engendrer des complications. Aujourd'hui cette procédure est entièrement automatisée. L'indice peut être représenté par une courbe, un graphique ou un nombre.

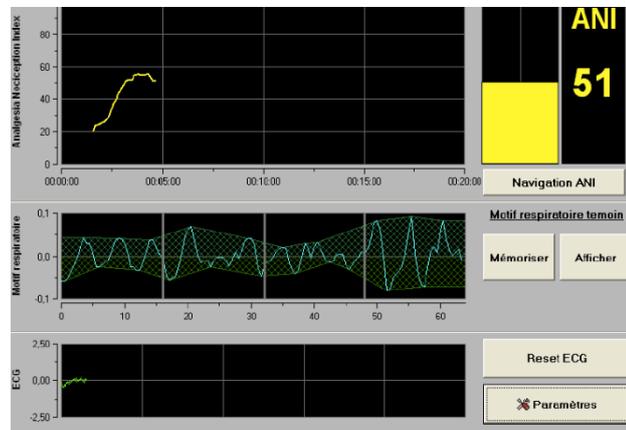


Figure 5. Dispositif médical de surveillance de l'indice d'activation parasympathique, utilisé pendant les procédures chirurgicales.

L'élaboration de ce dispositif de surveillance de l'activation parasympathique pendant les procédures chirurgicales nous amène à nous poser la question de son utilisation potentielle pour la pratique du biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque basé sur l'activation vagale comme nouvelle technique de biofeedback dans la gestion du stress.

e. Développement d'un nouveau biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque basé sur l'activation vagale

Le biofeedback basses fréquences combine le suivi visuel d'une courbe d'ASR avec la technique de contrôle respiratoire. Il serait intéressant de développer un nouveau biofeedback de VFC qui combine le suivi visuel de la nouvelle mesure d'activation parasympathique en temps réel (l'HFVI) avec une autre technique comportementale de gestion du stress : la technique de méditation de pleine conscience centrée sur la respiration, appelée par les anglo-saxons « *Mindful Breathing* ». Nous appellerions alors ce nouveau biofeedback de VFC, biofeedback hautes fréquences (BFB-HF).

f. Adaptation du dispositif médical de surveillance de l'HFVI utilisé pour les procédures chirurgicales

Pour élaborer ce nouveau biofeedback de VFC basé sur l'activation vagale dans le cadre de la gestion du stress, nous avons utilisé le dispositif médical de surveillance du nouvel indice d'activation parasympathique, servant à optimiser la dose de médicaments analgésiques pendant diverses procédures chirurgicales (Figure 5). Le dispositif était alors placé face au sujet et celui-ci avait pour consigne de suivre l'évolution de l'indice d'activation parasympathique pendant un exercice de pleine conscience (Figure 6).



Figure 6. Utilisation du dispositif de surveillance de l'HFVI pour la pratique du BFB-HF.

Cependant, nous nous sommes aperçus que certaines informations étaient perturbatrices et non-utiles à la pratique du BFB-HF. Le patient était en effet parfois focalisé sur des informations inutiles voire anxiogènes, comme l'ECG, le schéma respiratoire, l'heure ou le bouton de sortie. De plus, deux indices d'activation vagale y figuraient : un indice en temps réel (courbe jaune) et un indice indiquant une moyenne sur les trois dernières minutes (courbe orange). Pour être certains que le patient se focalise uniquement sur les informations indiquant le niveau d'activation parasympathique en temps réel, nous avons adapté le dispositif pour ne conserver uniquement que trois informations pertinentes.

La Figure 7 ci-dessous représente la nouvelle interface, adaptée à la pratique du BFB-HF dans le cadre de la gestion du stress. L'indice HFVI en temps réel apparaît en jaune, représenté sous trois formes différentes : une courbe, un bar graphe et un nombre (compris entre 0 et 100).

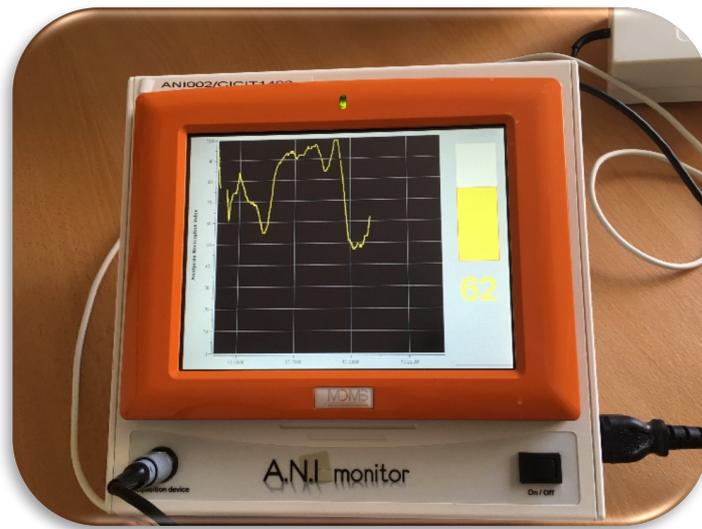


Figure 7. Interface de surveillance adaptée à la pratique du BFB-HF.

g. Choix d'une technique comportementale de gestion du stress adaptée à la pratique du BFB-HF

Afin de mesurer de façon optimale l'activation parasympathique, il est nécessaire que d'une part, sa mesure se situe dans les HF, et que d'autre part, la fréquence respiratoire associée soit d'une valeur égale ou supérieure à 9 cycles respiratoires par minute. En effet, à environ 6 cycles respiratoires par minute (comme lors de la pratique du contrôle respiratoire), le tonus parasympathique et le tonus sympathique impactent tous les deux les HF (Société Européenne de cardiologie et société Nord-Américaine de rythmologie et d'électrophysiologie (Task force, 1996)), et la mesure obtenue n'est donc plus spécifique à l'activation vagale. Afin de maintenir la respiration à une fréquence d'au moins 9 cycles respiratoires par minute, nous proposons donc d'utiliser une technique de méditation de pleine conscience

centrée sur la respiration, appelé dans les pays anglo-saxons « *Mindful Breathing* », ou « respiration consciente ». Notre nouveau biofeedback associe donc le suivi visuel de l'HFVI en temps réel avec la technique de respiration consciente.

La pleine conscience (ou *Mindfulness*) est une technique qui consiste à focaliser son attention sur la respiration, le corps et, observer les sensations et les pensées. Sa pratique permet de se détacher des pensées stressantes et d'accepter les sensations et les émotions. La respiration consciente consiste à diriger son attention sur la respiration (Kabat-Zinn 2005). Pour maintenir un état de pleine conscience, la respiration doit être suffisamment rapide et proche de la respiration habituelle de repos pour ne pas induire un état de relaxation trop profonde. Une étude pilote récente en population générale de travailleurs (professeurs, étudiants, ingénieurs, docteurs, employés de bureau, entraîneurs en pleine conscience) a montré que la respiration consciente (supérieure à 9 cycles respiratoires par minute et associant une focalisation attentionnelle basée sur la *Mindfulness*), appelé dans les pays anglo-saxons « *Mindful Breathing* » augmente significativement le RMSSD (VFC temporelle) et diminue significativement la fréquence cardiaque pendant l'exercice comparativement à la ligne de base, au repos. De plus, une diminution significative du stress perçu a été retrouvée après un exercice de respiration consciente (Zhu et al., 2017).

3. Preuve de concept

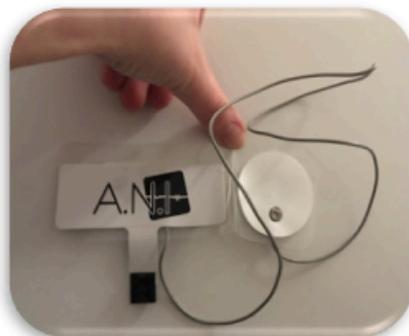
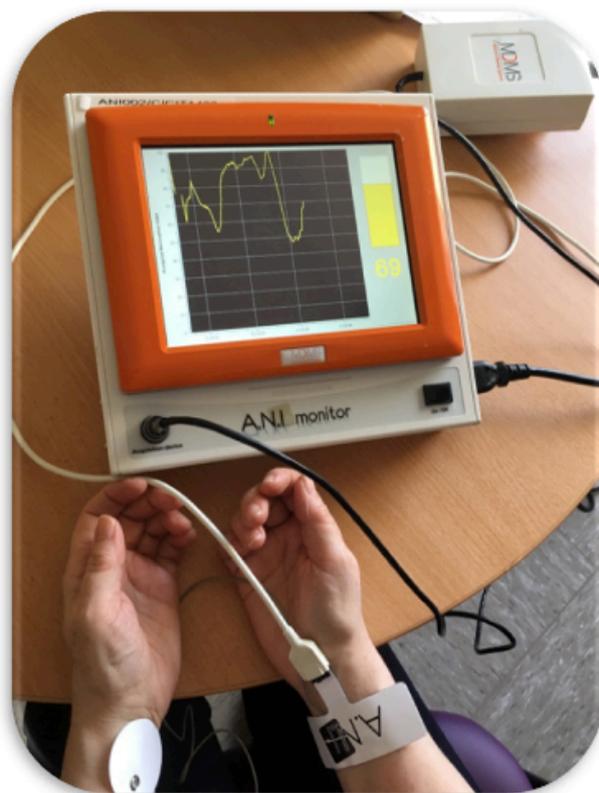
a. Méthode

i. Sujets

Cinq patients, quatre hommes et une femme, âgés de 34 à 59 ans, sans traitement médicamenteux, ou stable pendant au moins 3 mois, ont été recrutés dans le service stress et anxiété du centre hospitalier universitaire de Lille afin de recueillir les premières données sur notre nouveau dispositif. Ils souffraient de troubles anxieux et dépressifs variés, tel que le syndrome de stress post-traumatique, le trouble panique, le trouble de somatisation et le trouble dépressif majeur selon les critères du DSM-5. Ces participants ont donné leur consentement éclairé avant d'être inclus dans cette étude pilote.

ii. Intervention

Le sujet s'installe confortablement dans un fauteuil et est équipé de deux capteurs ECG, un sur chaque poignet, entourés d'un bracelet élastique afin d'éviter les pertes de signal au cours de l'exercice. Ces capteurs sont connectés à l'interface de surveillance pour la pratique du BFB-HF. L'écran de l'appareil est orienté face au sujet pour lui permettre de visualiser en temps réel l'évolution de son activation parasympathique. Le participant a pour consigne de suivre visuellement la courbe jaune, le bar graphe et le nombre correspond, allant de 0 à 100, et d'essayer de maximiser son score HFVI, pendant qu'il pratique un exercice de respiration consciente d'une durée de 10 minutes, dont les instructions sont données sur un enregistrement audio qu'il écoute dans un casque. La photographie ci-dessous (Figure 8) représente le procédé de biofeedback basé sur l'activation vagale.



+ Respiration consciente



Figure 8. Procédé de biofeedback basé sur l'activation vagale.

iii. Plan expérimental de l'étude pilote

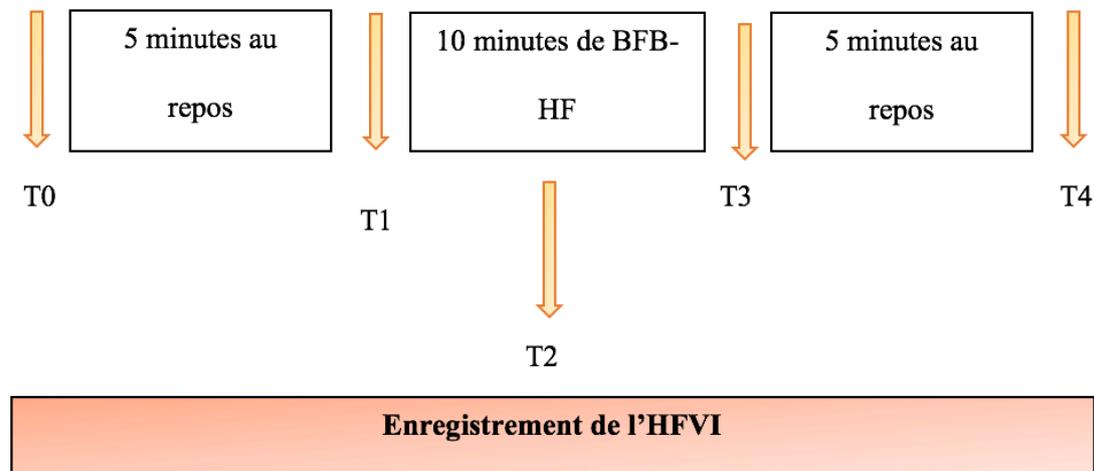


Figure 9. Plan expérimental.

En plus de son rôle d'interface pour la pratique du biofeedback, l'appareil était aussi utilisé pour enregistrer l'HFVI avant, pendant et après l'exercice. Pendant les deux périodes de repos en dehors de la pratique du biofeedback (périodes allant de T0 à T1 et de T3 à T4), l'écran de l'appareil était caché afin de ne pas induire un biofeedback. L'HFVI instantané était relevé : juste avant le début de l'exercice (T1) ; 5 minutes après le début de l'exercice (T2) ; 10 minutes après le début de l'exercice (T3) et 5 minutes après la fin de l'exercice (T4). La figure 9 ci-dessus représente le plan expérimental de l'étude.

iv. Mesure

Notre équipe de chercheurs du Centre d'Investigation Clinique – Innovations Technologiques (CIC-IT) a développé un indice de variabilité des hautes fréquences (HFVI) en pourcentage, reflétant spécifiquement l'activité parasympathique. Cet indice consiste à étudier l'évolution de l'intervalle de

temps entre deux battements cardiaques (intervalle RR), et est calculé de la manière suivante : la série RR, représentant l'évolution temporelle des intervalles RR, est ré-échantillonnée, centrée sur la moyenne et normalisée dans une fenêtre temporelle mobile de 64 secondes. La série RR est ensuite filtrée entre 0.15 et 0.4 Hz à l'aide d'un filtre passe-bande basée sur la transformée en ondelettes afin de conserver uniquement les variations induites par l'activité parasympathique (Société Européenne de cardiologie et société Nord-Américaine de rythmologie et d'électrophysiologie (Task force, 1996)). L'algorithme détecte ensuite le maximum et le minimum dans la série filtrée pour tracer l'enveloppe. Quatre sous-zones entre l'enveloppe inférieure et l'enveloppe supérieure sont ensuite calculées (respectivement A1, A2, A3 et A4) (Figure 10), et l'HFVI est calculé de la manière suivante :

$$\text{AUCmin} = \min (A1, A2, A3, A4)$$

$$\text{HFVI} = 100 \times (5.1 \times \text{AUCmin} + 1.2) / 12.8.$$

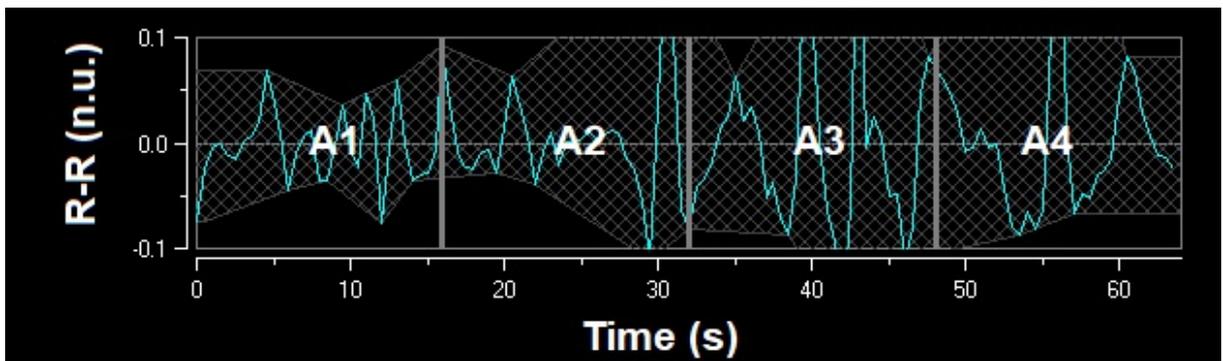


Figure 10. Série RR normalisée, centrée sur la moyenne et filtrée par bande-passante.

b. Analyse statistique

Les valeurs HFVI ont été comparées à l'aide d'un test de Friedman non paramétrique pour des mesures répétées. Si elles étaient significatives, les valeurs ont été comparées à l'aide d'un test de Wilcoxon non paramétrique. Les différences étaient considérées comme significatives lorsque $p < 0.05$. Des analyses statistiques ont été effectuées à l'aide d'IBM SPSS 20.0.

c. Résultats

Les résultats ont mis en évidence une stimulation du nerf vague pendant le BFB-HF pour tous les sujets. En effet, comme présenté sur la Figure 11 ci-dessous, en moyenne, pour les 5 sujets, l'HFVI a augmenté de 53% (fin de la période de repos, T1), à 97% (fin de l'exercice de BFB-HF, T3). De plus, bien que non-significatif probablement en raison de la petite taille de l'échantillon, l'HFVI était plus élevé cinq minutes après la fin de l'exercice, à T4 (68% d'activation parasympathique) par rapport à avant l'exercice, à T1 (53%). Enfin, les patients ont rapporté une chose intéressante : les variations de l'activation vagale étaient principalement liées aux pensées : les pensées stressantes engendraient une baisse du score HFVI, tandis que les pensées focalisées sur le moment présent conduisaient à une augmentation du score HFVI. Le biofeedback basé sur l'activation vagale permettrait donc d'objectiver l'effet bénéfique de la pleine conscience d'un point de vue physiologique.

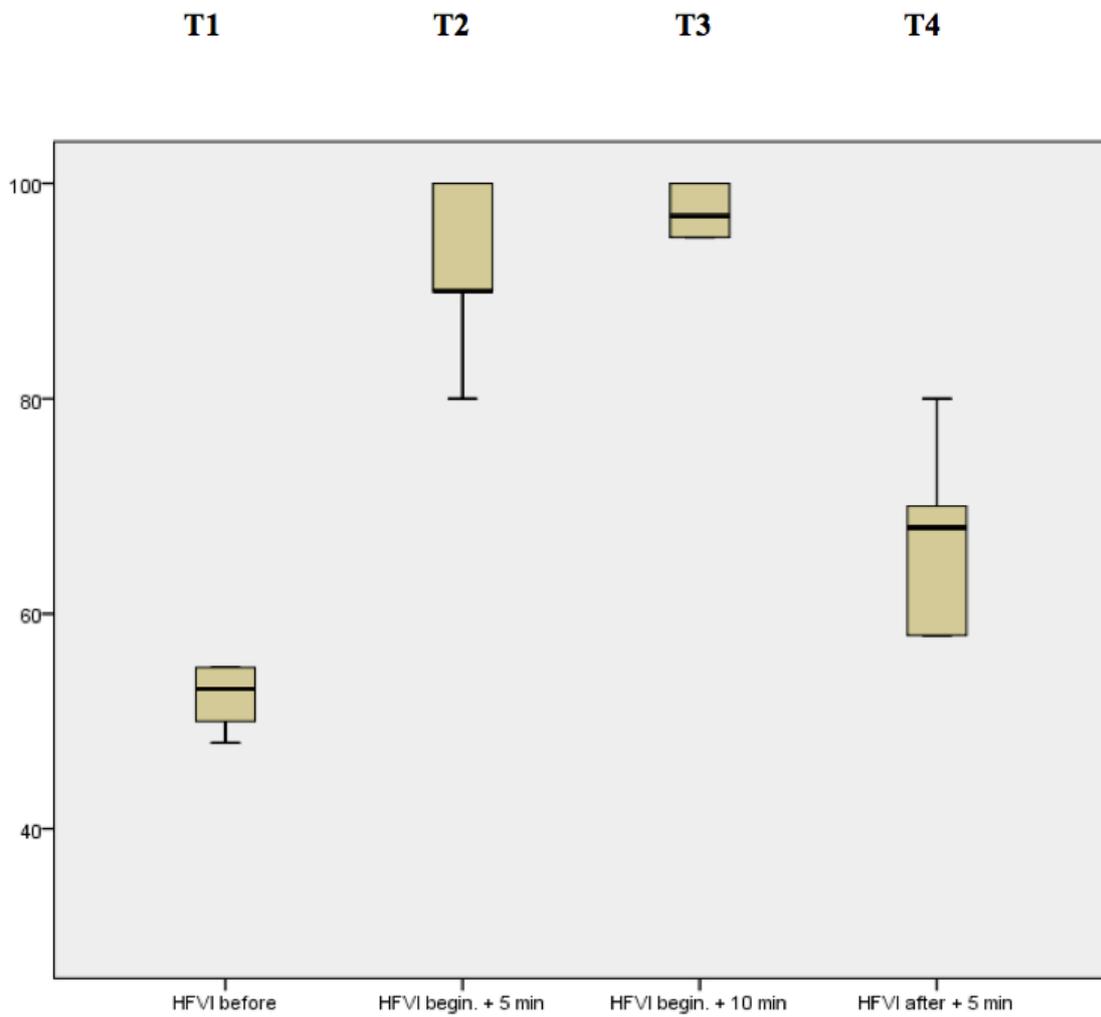


Figure 11. Evolution du score d'activation parasympathique avant, pendant et après un exercice de biofeedback de VFC basé sur l'activation vagale.

d. Discussion

Ces premières données sont encourageantes et soutiennent une nouvelle approche non invasive prometteuse pour la stimulation du nerf vague. En effet, pour tous les patients, ce biofeedback basé sur l'activation vagale entraîne une augmentation significative de l'HFVI. De plus, il est possible que cet effet se maintienne dans le temps, c'est-à-dire que cette intervention augmente l'activation parasympathique plusieurs minutes après son application. En effet, même si nous n'avons pas mis en évidence de différences significatives au score HFVI entre T1 (avant l'exercice) et T4 (après l'exercice), nous estimons que ce manque de différence pourrait être dû au faible nombre de participants. Ainsi, il est possible qu'un entraînement au BFB-HF permette d'améliorer durablement l'activation parasympathique ou vagale.

Cette nouvelle intervention pourrait également améliorer l'efficacité dans l'apprentissage de techniques de méditation ou de relaxation : les patients ont en effet jugé ce retour visuel de l'activation vagale utile dans la mesure où il met en évidence l'effet physiologique positif de la méditation de pleine conscience (ici, la respiration consciente). Il stimule et motive les patients lors de la pratique de la pleine conscience, ce qui pourrait améliorer l'observance dans la pratique, et donc l'efficacité à long terme. En effet, la pleine conscience est une technique efficace mais qui nécessite un entraînement répété au quotidien. Le BFB-HF pourrait aussi être un guide visuel dans l'apprentissage de diverses techniques de relaxation corporelle ou de méditation nécessitant une fréquence respiratoire proche de celle au repos (par exemple la méditation de pleine conscience, le yoga, le tai-chi).

Cette étude pilote nous amène à nous poser plusieurs questions en vue de construire des protocoles solides d'études contrôlées randomisées évaluant l'efficacité de ce nouveau biofeedback de VFC.

Premièrement, nous pouvons nous demander si ce nouvel indice d'activation parasympathique est bien une mesure objective du stress. Les premières données soutiennent cette hypothèse. En effet, les patients ont généralement rapporté que les pensées stressantes entraînaient une baisse du score HFVI et que les pensées focalisées sur le moment présent entraînaient une augmentation du score HFVI. Les premières études de validation de cet indice ont été menées dans le domaine de la douleur et de l'analgésie, et cet indice s'est révélé être un indicateur objectif de la douleur, corrélé avec un indicateur subjectif de la douleur (Logier et al, 2010). Cet indice peut-il être un indicateur objectif du niveau de stress et d'anxiété ? Cette question doit être explorée de manière contrôlée et à grande échelle, en recherchant une corrélation éventuelle avec une mesure subjective de stress et de l'anxiété.

Ensuite, le biofeedback de VFC basé sur l'activation vagale permet-t-il une amélioration significative de l'HFVI sur un échantillon plus important ? Nous ne savons pas non plus si notre nouvelle technique de biofeedback améliore d'autres mesures temporelles et fréquentielles de la VFC, comme les HF, les BF et le ratio BF / HF selon une analyse spectrale, le SDNN ou encore le RMSSD.

Cette nouvelle technique, lorsqu'elle est pratiquée pendant une phase de récupération après un stress, permet-elle d'augmenter la VFC et de diminuer la fréquence cardiaque, le stress perçu et l'anxiété, de manière plus rapide qu'une condition contrôle ?

Ensuite, le biofeedback de VFC basé sur l'activation vagale apporte-t-il véritablement un plus par rapport à la simple respiration consciente sans retour physiologique d'activation parasympathique ? Renforce-t-il le plaisir à effectuer l'exercice ainsi que le sentiment d'auto-efficacité ? La satisfaction est-elle meilleure par rapport au *mindful breathing* ?

Est-il aussi efficace que le « *gold standard* » : le biofeedback d'arythmie sinusale respiratoire, ou biofeedback basses fréquences, pour diminuer le stress perçu

et l'anxiété après plusieurs semaines d'entraînement ? Un entraînement au BFB-HF sur plusieurs semaines permet-t-il d'améliorer la flexibilité du SNA ? Nous pouvons nous questionner sur les quelques inconvénients éventuels que présente ce nouvel outil thérapeutique. Premièrement, même si cet indice permet de suivre en temps réel l'évolution du score d'activation vagale, un petit décalage de 10 secondes existe entre le score qui s'affiche et le score réel. Cette petite différence n'élimine pas l'intérêt de l'utilisation de cette mesure pour la pratique du biofeedback basé sur l'activation vagale, mais son efficacité reste à vérifier à grande échelle. De plus, certains patients ont indiqué qu'il n'était pas toujours facile à la fois de se centrer sur la respiration et de suivre visuellement l'indice d'activation parasympathique. Parfois, les patients trouvaient plus facile de fermer les yeux pour mieux se concentrer sur leur respiration.

Ensuite, il est important d'être certain que le fait de recevoir un retour sur l'activation vagale lors d'un exercice de réduction du stress n'engendre pas un effet inverse à l'effet recherché. Il est possible que chez certains patients, le fait de recevoir un retour "négatif" indiquant une baisse d'activation parasympathique puisse engendrer du stress donnant lieu à un cercle vicieux. A l'avenir, nous pourrions donc dans un premier temps, vérifier que la nouvelle mesure d'activation parasympathique HFVI diminue significativement lors d'un stress, à grande échelle, dans un essai contrôlé randomisé.

Comme l'ont fait Rommel et ses collaborateurs (2015) sur des sujets présentant une anorexie mentale (Figure 4), nous pourrions ensuite étudier la fluctuation de l'indice HFVI lors d'une période de récupération après un stress. Nous pourrions évaluer si le temps de retour à un HFVI de base après un stress est plus court lorsque, pendant la période de récupération qui suit l'induction du stress, le sujet pratique un exercice de BFB-HF, par comparaison à une condition contrôle (respiration consciente sans retour

physiologique, attente passive ...). Nous pourrions aussi évaluer l'effet de notre nouvelle technique de biofeedback sur la diminution de la fréquence cardiaque, l'augmentation d'autres mesures fréquentielles et temporelles de la VFC et la diminution du stress perçu et de l'anxiété. Nous pourrions également évaluer la satisfaction du BFB-HF par rapport à un simple exercice de respiration consciente.

Ensuite, nous pourrions évaluer l'efficacité de ce nouveau biofeedback pour diminuer le stress perçu et l'anxiété après plusieurs séances d'entraînement, comme l'ont fait Lehrer et ses collaborateurs lors de l'évaluation de leur protocole de BFB-BF. Nous évaluerions les symptômes psychologiques de stress et d'anxiété chez les patients, avant et après le programme d'entraînement de plusieurs séances.

Il semble également important de comparer l'efficacité du BFB-HF au « *gold standard* » : le biofeedback d'ASR, de plusieurs manières : sur la réduction des symptômes psychologiques après un programme d'entraînement, sur le temps de retour à une HFVI de base lors d'une période de récupération qui suit un stress.

De plus, il serait intéressant de vérifier l'hypothèse selon laquelle la stimulation répétée du nerf vague au cours de plusieurs séances de BFB-HF permet d'améliorer la flexibilité du système nerveux autonome. Pour l'évaluer, nous pourrions mesurer l'HFVI de manière phasique avant et après un programme d'entraînement. Certains auteurs émettent en effet l'hypothèse que l'HFVI, mesurée de manière phasique (évolution du score après une stimulation), permettrait d'évaluer le « bon fonctionnement » ou la flexibilité du SNA (eg. De Jonckheere et al., 2012). Nous pourrions donc induire un stress psychologique de laboratoire et étudier la fluctuation de l'indice HFVI lors de la période de récupération. Ce processus serait effectué deux fois : avant et après un entraînement au BFB-HF de plusieurs semaines. Nous pourrions nous attendre à un temps de retour à un niveau de base plus court

après l'entraînement, ce qui pourrait indiquer une amélioration de la flexibilité du SNA.

Il serait également intéressant d'évaluer les effets sur le cerveau de cette nouvelle technique de biofeedback, en évaluant par exemple l'activation ou non du « réseau par défaut » pendant la pratique, ou le renforcement des connexions neuronales entre le cortex préfrontal et les zones limbiques après un entraînement, grâce à un IRMf ou un EEG.

e. Conclusion

Les résultats de cette étude pilote concernant l'efficacité du BFB-HF sont encourageants. Ce nouveau biofeedback pourrait être une approche complémentaire au BFB-BF qui permettrait de diversifier la technique de réduction du stress associée au biofeedback. Il pourrait également compléter les programmes de gestion du stress par les TCCE. Des études contrôlées dans des populations bien définies et sur un échantillon plus large (sujets sains, patients présentant des conditions psychiatriques et somatiques liées au stress, etc.) sont donc nécessaires pour vérifier ces hypothèses et tirer des conclusions.

Chapitre 3. Elaboration d'un protocole de recherche : « Intérêt d'une nouvelle mesure de la Variabilité de la Fréquence Cardiaque dans l'évaluation du stress : l'Indice de Variabilité des Hautes Fréquences.

Pour répondre à la première question de la discussion qui précède, nous avons construit un protocole de recherche portant sur l'intérêt de l'indice HFVI dans l'évaluation du stress. Ce protocole a reçu l'avis favorable du pôle promotion interne du CHU de Lille, a été soumis au comité de protection des personnes (CPP) et est en attente de son accord.

1. But de l'étude

Compte tenu des résultats prometteurs de l'étude pilote sur le développement d'un nouveau biofeedback basé sur l'activation vagale, il semble licite d'étudier de façon contrôlée, chez des sujets sains, l'évolution de l'indice HFVI lors d'une épreuve expérimentale et standardisée de stress et de suivre le niveau de stress perçu et d'anxiété avec des échelles validées.

2. Objectifs

a. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est de mettre en évidence une diminution de l'indice HFVI chez le volontaire sain soumis à un stress expérimental.

b. Objectifs secondaires

(1) Décrire le changement du niveau de stress perçu et du niveau d'anxiété état entre T1 (avant l'épreuve de stress expérimentale, à la ligne de base) et T2 (à la fin de l'épreuve de stress expérimentale).

(2) Décrire le changement de l'indice HFVI, du niveau de stress perçu et du niveau d'anxiété état entre T2 (à la fin de l'épreuve de stress expérimentale) et T3 (10 minutes après la fin de l'épreuve de stress).

(3) Etudier la corrélation entre la variation de l'indice HFVI et les variations du niveau de stress perçu et d'anxiété état pendant l'épreuve de stress expérimentale, et pendant la phase de récupération.

(4) Mettre en évidence une augmentation de la fréquence cardiaque et une diminution de la VFC, évalués par d'autres mesures temporelles et fréquentielles (RMSSD, SDNN, BF et HF selon analyse spectrale, ratio BF/HF selon analyse spectrale) pendant l'épreuve de stress expérimentale et inversement pendant la phase de récupération.

c. Critères d'évaluation pour l'objectif principal

Le critère d'évaluation pour l'objectif principal est la variation de la mesure de l'HFVI (indice pouvant varier de 0 à 100), entre T1 (avant une épreuve de stress expérimentale, à la ligne de base) et T2 (après une épreuve de stress expérimental).

d. Critères d'évaluation pour les objectifs secondaires

Les critères d'évaluation pour les objectifs secondaires sont :

- (1) La variation du niveau de stress perçu par l'EVA-stress et du niveau d'anxiété état par l'STAI-état entre T1 et T2.
- (2) La variation de l'indice HFVI, du niveau de stress perçu par l'EVA-stress et du niveau d'anxiété état par l'STAI-état entre T2 et T3.
- (3) Le coefficient de corrélation entre la variation du score HFVI et les variations des scores de stress perçu (EVA-stress) et d'anxiété état (STAI-état) entre T1 et T2, puis entre T2 et T3.
- (4) La variation de la fréquence cardiaque et des autres mesures de la VFC temporelle et fréquentielle (RMSSD, SDNN, BF, HF, ratio BF/HF) entre T1 et T2, puis entre T2 et T3.

3. Méthodologie

a. Type d'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, prospective, portant sur un seul groupe de volontaires sains.

b. Procédure

Après signature du consentement éclairé, les volontaires sains s'installeront dans un fauteuil et rempliront les échelles EVA-stress et STAI-état (TO). Un

enregistrement ECG commencera et se prolongera pendant toute la durée de la session (40 minutes), pendant lesquelles les différentes mesures de la VFC temporelle et fréquentielle seront effectuées. La session débutera par une période de repos de 10 minutes, à la fin de laquelle les échelles seront à nouveau complétées (T1, ligne de base). Puis 20 minutes d'épreuve de stress expérimentale auront lieu, à la fin de laquelle les échelles seront à nouveau complétées (T2). Puis 10 minutes de récupération auront lieu, à la suite desquelles les différentes échelles seront à nouveau complétées (T3).

Le recueil du signal se fera grâce à un dispositif médical marqué CE qui sera branché par une personne qualifiée et formée à l'utilisation du moniteur. Ce moniteur permet d'obtenir un indice de la VFC par l'intermédiaire d'électrodes ECG standards. Le dispositif fait ici office de simple enregistreur.

Les conditions d'enregistrement seront standardisées :

- Sujet au calme
- Pas d'intervention auprès du sujet
- Le sujet est invité à ne pas parler pendant les deux périodes de repos.

Le stress sera induit par une Tâche Psychologique de Stress en Laboratoire, le Trier Social Stress Test (TSST). Il s'agit d'un test de stress mental non-invasif, sans aucune injection de produit.

Le TSST (Kirschbaum et al, 1993) a été étudié dans de nombreuses études. Les sujets non informés du type d'épreuve sont invités à préparer un argumentaire (période d'anticipation), suivi d'une présentation en style d'entretien. L'épreuve se termine par un test arithmétique mentale qui consiste en un décomptage numérique devant un évaluateur qui ne fournit pas de commentaires ou d'encouragements. L'évaluateur informe le sujet qu'il est filmé et enregistré pour les besoins de l'étude. Ces 3 sous-épreuves se dérouleront dans une même pièce en présence d'un investigateur qui ne fera aucun commentaire pendant toute la durée de l'épreuve.

Les 10 premières minutes consisteront en une période d'anticipation où les sujets auront pour consigne de préparer par écrit un argumentaire pour les 5 minutes de présentation orale qui suivent (les raisons pour lesquelles ils seraient les candidats idéaux pour le travail auquel ils postulent). A la suite de ces 10 minutes, ils exposeront à l'oral cet argumentaire. Si les sujets terminent leur discours avant ces 5 minutes, l'investigateur répond d'une manière standardisée : « vous avez encore du temps, s'il vous plaît continuez ! » Si le sujet termine à nouveau avant la fin de ces 5 minutes, il reste silencieux 20 secondes puis pose ensuite des questions préparées. Puis, à la fin de ces 5 minutes, par surprise, l'investigateur demandera au sujet de décompter de 13 en 13 à partir de 1022 aussi rapidement et en faisant le moins d'erreurs possible. A chaque erreur effectuée, l'investigateur dira : « stop, 1022 », et le sujet recommencera au début.

A la fin de la session, on expliquera au sujet que les sujets n'ont pas été filmés, ni enregistrés, et que le comportement plutôt froid de l'évaluateur avait pour objectif de faire monter le niveau de stress.

c. Plan expérimental

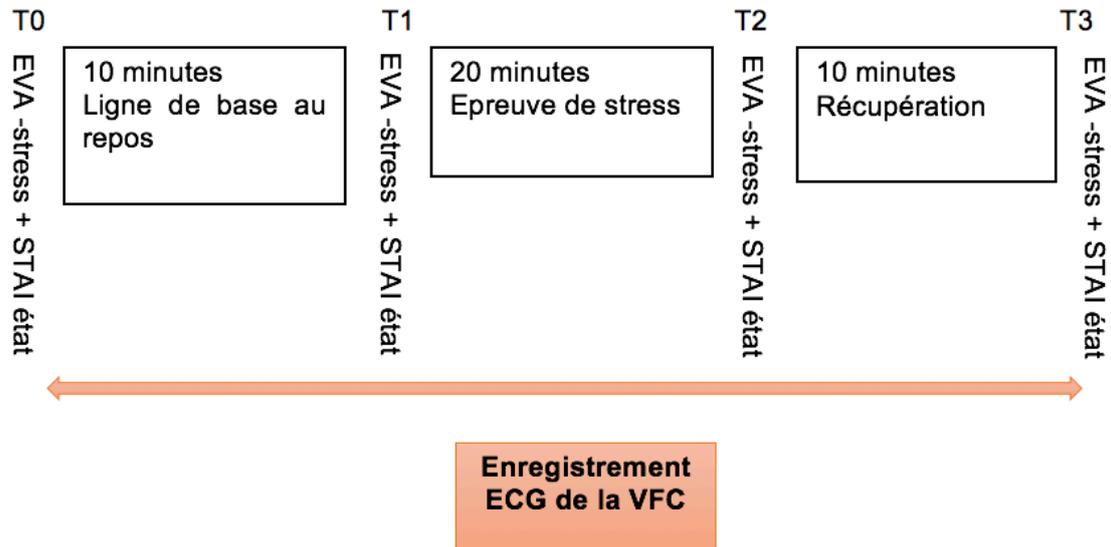


Figure 12. Plan expérimental

d. Mesures

i. Mesures physiologiques

HFVI

L'HFVI est calculé grâce au principe de surfaces sous la courbe de la série R-R. Il utilise un algorithme de filtrage en temps réel pour les séries d'intervalles R-R, permettant de détecter et de remplacer jusqu'à 90% d'échantillons erronés de la série R-R, tout en rattrapant le temps d'enregistrement réel (Logier et al, 2004).

Le score obtenu est un score allant de 0 à 100, 100 représentant une activation vagale optimale. Pour chaque période de temps, l'indice moyenné court (sur

les 3 dernières minutes d'enregistrement) sera relevé pour les analyses. Les valeurs MIN et MAX seront également relevées sur chaque période.

Autres paramètres mesurés par un ECG

Pour les analyses, la valeur moyenne sur chaque période de temps sera relevée, ainsi que les valeurs MIN et MAX de chaque période.

- Fréquence cardiaque
- Mesures temporelles de la VFC

RMSSD : Carré moyen des différences successives dans l'intervalle RR.

SDNN : Ecart type des intervalles RR.

- Mesures fréquentielles de la VFC. BF, HF et le ratio BF/HF sont obtenues grâce à la transformée en ondelettes.

Les mesures temporelles et fréquentielles de la VFC sont traitées à posteriori grâce à un logiciel de relecture (Figure 13).

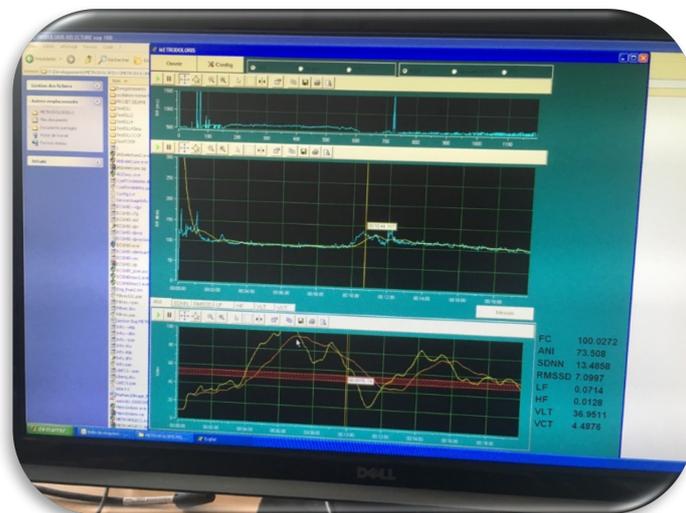


Figure 13. Logiciel de relecture.

ii. Mesures psychologiques

Stress perçu

L'Echelle Visuelle Analogique (EVA) est souvent utilisée pour mesurer l'intensité de divers symptômes, en particulier la douleur. **L'EVA-Stress** en est une adaptation. Elle correspond à un segment horizontal dont les extrémités correspondent à 1 (absence de stress) et 10 (stress insupportable). Elle a montré une bonne validité externe avec le *Perceived Stress Scale* (PSS) (Lesage et al, 2012).

Anxiété

L'inventaire d'anxiété de Spielberger Etat (**STAI-S**) (Spielberger, Gorsuch, Lushene, Vagg & Jacobs, 1983 ; adaptation française par Bruchon-Schweitzer & Paulhan, 1993) est un auto-questionnaire de 20 items coté sur 4 niveaux de « pas du tout » coté 1, à « beaucoup » coté 4 (score total de 20 à 80).

e. Critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion seront les suivants : (1) Volontaire homme ou femme de 18 à 65 ans (2) Ne présentant aucun trouble psychiatrique diagnostiqué grâce au MINI (3) Sans traitement médicamenteux (4) Score maximum à l'HAD dépression inférieur à 10 (5) Assuré social.

Les critères de non-inclusion seront les suivants : (1) Sujet présentant une pathologie somatique chronique (2) Sujet présentant une symptomatologie respiratoire aigüe (3) Sujet présentant un trouble cardiaque.

f. Vérification des critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilité seront vérifiés à l'aide de : (1) L'échelle *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HAD) (Sigmond et Snaith, 1983) : permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs à l'aide de 14 items cotés de 0 à 3. 7 questions se rapportent à l'anxiété (total A) et 7 autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21). Un score entre 8 et 10 à chacune des sous-échelles est considéré comme risque (possible ou probable) de troubles anxieux ou dépressif. Temps de passation : 3 minutes. (2) Le *Mini International Neuropsychiatric Interview* Version 5.0.0 (MINI) est un entretien diagnostique entièrement structuré qui évalue un axe majeur pour le diagnostic des troubles (Sheehan et al, 1998).

g. Lieu de réalisation de la recherche

L'étude se déroulera au Centre d'Investigation Clinique (CIC) du CHRU de Lille.

h. Déroulement de la recherche

Les participants seront recrutés sur la base d'un fichier de volontaires sains du Centre d'Investigation Clinique (CIC) du CHRU de Lille. Un investigateur présentera l'étude au sujet. Puis les critères d'inclusions et l'absence de critères d'exclusions seront vérifiés. Un entretien psychologique sera réalisé au moyen du MINI. Le questionnaire d'auto-évaluation HAD sera complété. Les caractéristiques sociodémographiques du sujet seront relevées (âge, sexe, niveau d'étude, activité professionnelle). Puis la lettre d'information de l'étude

sera remise au sujet, ainsi que le formulaire de consentement éclairé qu'il signera. Aucun acte spécifique au protocole ne devra commencer sans l'accord signé du patient. La lettre d'information et le formulaire de consentement seront établis en 3 exemplaires, dont un exemplaire sera remis au sujet, un exemplaire sera conservé par l'investigateur qui transmettra le dernier exemplaire au promoteur, dans une enveloppe sous pli cacheté. (Cette enveloppe sera conçue de telle sorte qu'elle ne puisse être refermée et scellée à nouveau après ouverture.) Puis la recherche pourra débuter (10 minutes de mesure au repos, puis 20 minutes d'épreuve de stress et 10 minutes de récupération), suivie d'un débriefing. La durée de la session est estimée à environ 1h. Les participants recevront une indemnisation de 50 euros. La Figure 14 ci-dessous représente le schéma du déroulement de l'étude.

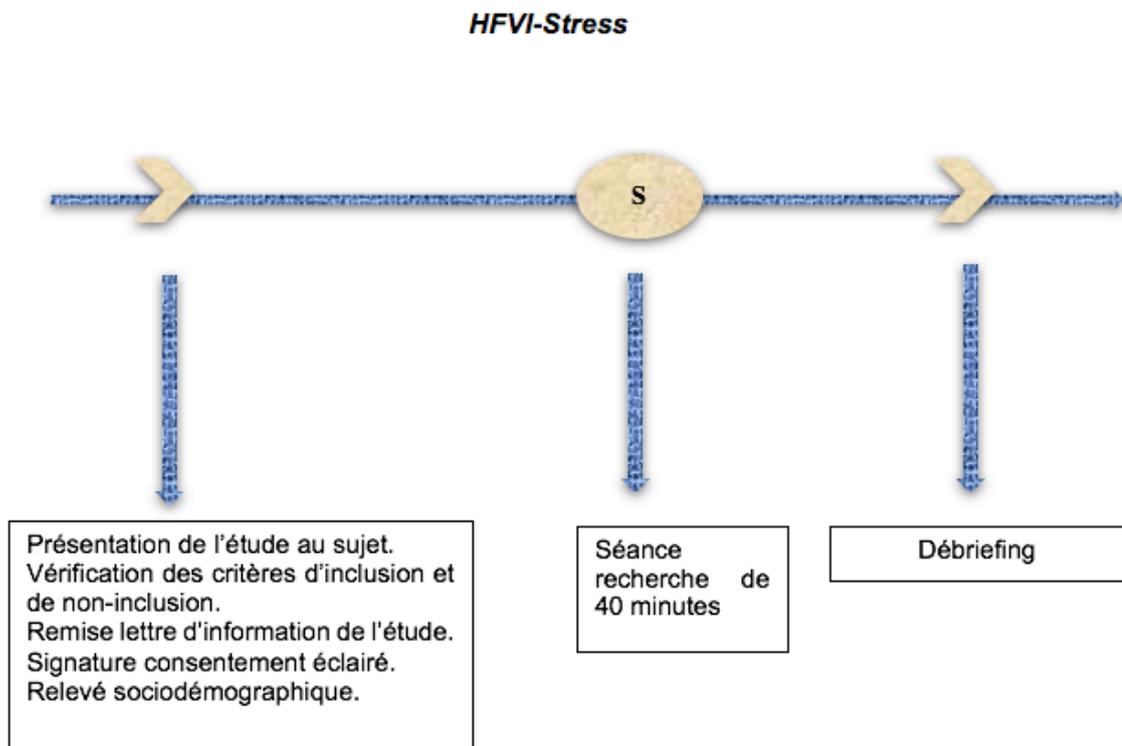


Figure 14. Schéma du déroulement de l'étude.

i. Durée de la recherche

La durée totale de la recherche sera d'environ 4 mois.

j. Période d'exclusion à l'issue de la recherche

Une période d'exclusion n'est pas nécessaire du fait du caractère non invasif des actes pratiqués et de l'absence d'intervention médicamenteuse spécifique.

4. Analyses statistiques

a. Calcul du nombre de sujets nécessaires

Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de justifier un calcul d'effectif. Il s'agit d'une première étude visant à mettre en évidence une diminution de l'HFVI lors d'une épreuve de stress chez des volontaires sains. Afin d'obtenir une estimation pertinente de la variation, nous proposons d'inclure 30 volontaires sains. Cet effectif permettra de mettre en évidence une taille d'effet de 0.53 considérée comme moyenne, avec une puissance de 80% et un test bilatéral à 5%.

b. Méthode et stratégie d'analyse

Toutes les analyses statistiques seront effectuées, au sein de l'unité de méthodologie, biostatistiques et data-management (UMBD) du CHRU de Lille sous la responsabilité du Pr A. Duhamel. Le logiciel utilisé sera SAS version 9.4 ou supérieure. Tous les tests statistiques seront bilatéraux avec un risque de première espèce de 5%. Les variables quantitatives seront décrites

par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (i.e. 25ème et 75ème percentiles) dans le cas contraire. La normalité des distributions sera vérifiée graphiquement par des histogrammes et par le test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives seront décrites par les effectifs et pourcentages de chaque modalité.

i. Objectif principal

Pour répondre à l'objectif principal, la variation de l'indice HFVI entre T1 et T2 sera évaluée à l'aide d'un modèle linéaire mixte (covariance pattern) afin de tenir compte de la corrélation entre les mesures répétées. En cas d'écart à la normalité des résidus du modèle, les mesures à T1 seront comparées aux mesures à T2 par un test des rangs signés de Wilcoxon.

ii. Objectifs secondaires

La même stratégie d'analyse que celle décrite pour répondre à l'objectif principal sera utilisée pour étudier les variations du niveau de stress perçu par l'EVA-stress et du niveau d'anxiété état par l'STAI-état entre T1 et T2, et les variations de l'indice HFVI, du niveau de stress perçu par l'EVA-stress et du niveau d'anxiété état entre T2 et T3.

Le coefficient de corrélation de Pearson (ou de Spearman selon la normalité des distributions) sera calculé pour étudier le lien entre les variations du score HFVI et les variations des scores de stress perçu (EVA-stress) et d'anxiété état (STAI-état).

Les variations de la fréquence cardiaque et des autres mesures de la VFC temporelle et fréquentielle (RMSSD, SDNN, BF, HF, ratio BF/HF) entre T1 et T2, et entre T2 et T3 seront évaluées par la même stratégie d'analyse que celle décrite pour l'objectif principal.

5. Résultats attendus

Nous nous attendons à une diminution significative de l'indice HFVI pendant l'épreuve de stress expérimental, ainsi qu'à une augmentation significative des scores aux échelle EVA-stress et STAI état entre T1 et T2. Nous nous attendons également à une amélioration significative des différents scores entre T2 et T3. Nous nous attendons à une corrélation entre la variation de l'indice HFVI et les variations du niveau de stress perçu et d'anxiété état pendant l'épreuve de stress expérimentale, et pendant la phase de récupération. Enfin, nous nous attendons à une augmentation de la fréquence cardiaque et une diminution de la VFC, évaluée par d'autres mesures temporelles et fréquentielles (RMSSD, SDNN, BF et HF selon analyse spectrale, ratio BF/HF selon analyse spectrale) pendant l'épreuve de stress expérimentale et inversement pendant la phase de récupération.

6. Discussion

Si ces hypothèses sont vérifiées et donc, si l'indice d'activation parasympathique est significativement sensible au stress perçu, nous pourrions alors donner suite à cette étude et vérifier l'efficacité du biofeedback haute fréquence dans une étude contrôlée randomisée (voir encadré « Proposition d'un plan expérimental » ci-dessous).

Proposition d'un plan expérimental pour une étude contrôlée et randomisée du biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque haute fréquence.

Cette nouvelle étude viserait à évaluer l'efficacité du nouveau biofeedback de VFC par rapport à deux conditions contrôles. Son plan expérimental se baserait sur celui de l'étude précédente (Figure 12). La période de récupération serait cependant remplacée par trois conditions différentes : biofeedback de VFC haute fréquence (GA), respiration consciente ou *mindful breathing* (GB), ou bien, une condition contrôle d'attente passive (GC). La Figure 15 ci-dessous représente le plan expérimental de cette étude contrôlée randomisée. Le critère de jugement principal serait le temps de retour de l'HFVI à l'état de base après l'épreuve standardisée de stress de laboratoire TSST, lors de ces 10 minutes de récupération. Nous émettons l'hypothèse que le temps de retour à la l'état de base pour les groupes A et B serait significativement plus court par rapport au temps de retour à l'état de base pour le groupe C. Nous n'observerions pas de différences significatives entre les groupes A et B sur ce temps de retour, mais nous observerions une différence entre les deux groupes sur la satisfaction (plaisir, sentiment d'auto-efficacité, motivation à pratiquer l'exercice ...) : le groupe A serait significativement meilleur que le groupe B. A plus long terme, les patients de la condition A (avec biofeedback) pourraient être plus observants que les patients de la condition B (sans biofeedback), ce qui aurait pour conséquence positive d'améliorer l'efficacité de cette technique de gestion du stress.

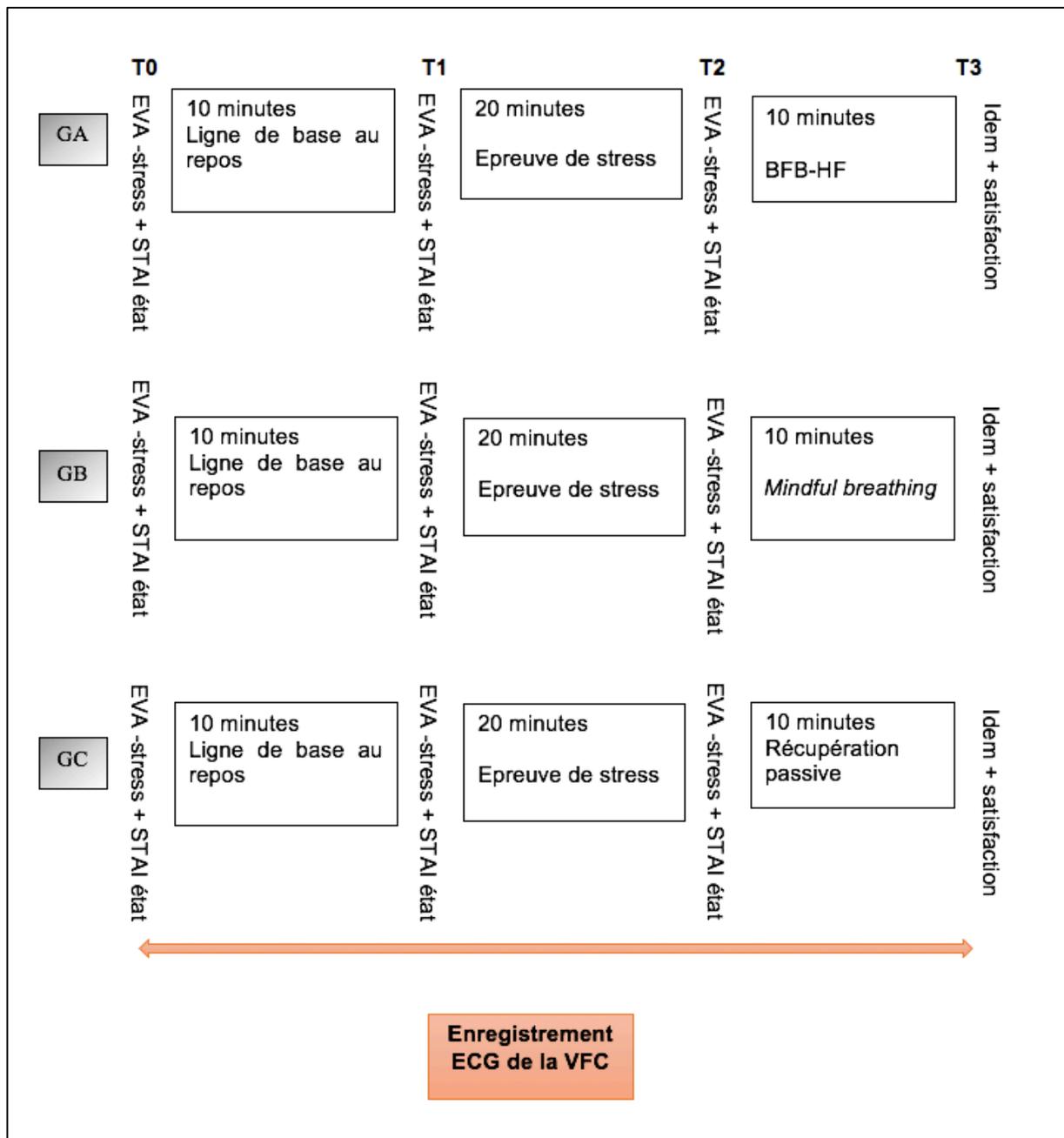


Figure 15. Proposition d'un plan expérimental.

Synthèse et perspectives

1. Résumé des principaux résultats

a. Etude 1

Les programmes self-help de gestion du stress en ligne par les TCCE, guidés par un temps de contact court en face-à-face avec un professionnel de santé mentale (ou programmes de gestion du stress mixtes) sont tout aussi efficaces que ces mêmes programmes entièrement administrés en face-à-face avec un thérapeute sur l'amélioration des symptômes psychologiques des patients présentant une anxiété réactionnelle au stress. Ces programmes mixtes permettent de bénéficier des avantages qu'offre la TCCE en face-à-face en terme d'interaction humaine, tout en réduisant le temps passé avec un thérapeute et en permettant donc un meilleur accès. La combinaison d'une intervention de gestion du stress en ligne et en face-à-face pourrait être une alternative économique à la gestion du stress entièrement administrée en face-à-face. Ce format de prise en charge mixte pourrait même être plus efficace que le format d'administration entièrement en face-à-face, ou sur internet guidé par des contacts téléphoniques ou des échanges de mails.

b. Etude 2

Alors que le biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque basses fréquences combine le suivi visuel d'une courbe d'arythmie sinusale respiratoire avec la technique de contrôle respiratoire, nous avons développé un nouveau biofeedback de VFC basé sur l'activation vagale, qui combine le

suivi visuel d'un indice d'activation parasympathique avec la technique de respiration consciente, ou « *mindful breathing* ». Nous l'avons appelé « biofeedback de variabilité de fréquences cardiaques hautes fréquences ». Les premières données obtenues soutiennent une nouvelle approche non-invasive prometteuse pour stimuler le nerf vague et maintenir cet effet bénéfique dans le temps. Ce nouveau biofeedback pourrait également guider l'apprentissage de techniques de relaxation dont la fréquence respiratoire associée est supérieure ou égale à 9 cycles respiratoires par minute (respiration consciente, méditation de pleine conscience, yoga ...), permettant ainsi de faciliter l'apprentissage de ces techniques et de les rendre accessible au plus grand nombre. Cette nouvelle méthode de biofeedback pourrait être complémentaire au traditionnel biofeedback d'ASR et permettrait de diversifier la technique comportementale associée au biofeedback.

2. Intérêt de ces deux types de technologies dans la gestion du stress

a. Intérêt de l'internet

Internet un moyen prometteur de faciliter la dissémination d'interventions de gestion du stress efficaces à une large population. L'e-TCC offre des bénéfices comme la réduction potentielle des coûts de la thérapie, l'anonymat, la disponibilité 24H/24, une plus grande flexibilité géographique et horaire, un allègement du « fardeau » des systèmes de santé. Plusieurs études ont procédé à une évaluation économique des TCC sur internet (eg. Kählke et al., 2019 ; Lindsater et al., 2019) et ont mis en évidence une meilleure rentabilité par

rapport au suivi habituel. L'e-TCC permet également d'autonomiser le patient et de le rendre acteur dans sa prise en charge.

b. Intérêt du biofeedback de VFC

Le biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque permet de rendre ludique et attrayant l'apprentissage des techniques de contrôle respiratoire et de respiration consciente, ou *Mindful Breathing*. Il s'agit d'un procédé bien toléré, assez simple d'utilisation et relativement accessible. Il pourrait permettre de renforcer le sentiment d'auto-efficacité et le plaisir dans la pratique de ces techniques, agissant comme renforçateurs de l'apprentissage de nouveaux outils (Kawai et al., 2010). La motivation du sujet à s'exercer de manière régulière aux différentes techniques serait alors renforcée, ce qui améliorerait à plus long terme leurs efficacités. De plus, certains protocoles de biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque basses fréquences, comme le protocole de Lehrer, permettent de personnaliser l'apprentissage du contrôle respiratoire par l'identification de la fréquence de résonance exacte et propre au sujet.

3. Limites que posent ces outils

Ces limites peuvent concerner les potentiels effets négatifs des thérapies comportementales et cognitives sur Internet, comme la non-réponse, la dégradation de l'état d'un patient (dû à l'absence d'un professionnel de santé pour le diagnostiquer), les difficultés techniques, les problèmes de mise en œuvre, les états émotionnels négatifs ou tout autres événements indésirables (Gullickson et al., 2019). Elles peuvent également concerner la confidentialité des données ou la sécurité informatique. Une autre limite des thérapies self-help en ligne concerne le fait que beaucoup de patients ont besoin d'un

traitement en face-à-face. Quand le traitement est administré à distance et avec peu de contact humain, l'observance au traitement peut diminuer. Pour tous les programmes de TCC administrés en e-learning, un minimum de contact humain est nécessaire pour améliorer l'observance, permettre la crédibilité du traitement et l'alliance thérapeutique. Dans les troubles anxieux et dépressifs, les interventions sur le web ont montré moins d'efficacité et un taux d'observance plus faible lorsque les technologies sont utilisées avec peu de contact humain, voire aucune présence sociale.

4. Place de l'humain

L'utilisation des nouvelles technologies dans le cadre de la santé mentale et de la gestion du stress soulèvent des enjeux éthiques. Les thérapies en ligne peuvent-elles remplacer les psychologues ? Cela n'est pas souhaitable. Internet n'est en fait pas destiné à se substituer aux psychologues, mais semble être plus un complément au face-à-face avec un psychothérapeute, dans un format individuel ou de groupe. Ce format de prise en charge permet d'ouvrir la porte à un public plus large, qui sans écran, n'aurait peut-être jamais consulté en raison des nombreuses barrières que présentent les TCCE. De plus, ces outils numériques thérapeutiques doivent être confectionnés par des professionnels de santé formés en TCCE (psychologues, médecins, psychiatres chercheurs), reposer sur du contenu scientifiquement validé et être administrés par des thérapeutes formés et supervisés. Une formation spécialisée et des supervisions nécessitent des rôles, des ressources, un financement et un engagement. Ces conditions réunies permettront de dispenser efficacement des soins de santé mentale numériques.

5. Perspectives futures

D'autres outils utilisant les nouvelles technologies de l'information et de la communication pourraient également être évalués dans le cadre de la gestion du stress.

Une grande partie de la population est en possession d'un téléphone portable. La tendance récente envers la santé mobile (m-Santé) offre une nouvelle approche prometteuse à la gestion du stress. Ces interventions de m-Santé peuvent concerner l'envoi de SMS et les applications de santé sur smartphones. Les SMS peuvent être envoyés directement sur le téléphone portable d'un patient, lui apportant des informations sur le stress. Des études ont montré que les SMS, lorsqu'ils sont utilisés comme rappels, sont très efficaces pour améliorer l'observance thérapeutique (pour une revue, voir Rathbone & Prescott, 2017).

Un certain nombre des applications smartphones disponibles ont pour objectif de soutenir les personnes présentant un haut niveau de stress, mais ne reposent pas sur des techniques ou thérapies validées. Coulon et al (2016) ont effectué la première analyse dans l'Apple Store des applications existantes contenant des techniques validées pour la gestion du stress. Seulement la moitié des applications proposait du contenu fondé sur les preuves ainsi qu'une utilisation et des fonctionnalités acceptables. La plupart de ces applications contenaient de la relaxation, de la pleine conscience, de la méditation ainsi que de la respiration abdominale. Cependant, aucune de ces applications n'a proposé un programme structuré de gestion du stress comportemental et cognitif, et aucune n'a été évaluée de manière contrôlée. Depuis 2016, quelques rares applications avec du contenu fondé sur les preuves ont été développées et ont démontré leur efficacité. Coelho et ses collaborateurs, en 2019, ont évalué une application de *Mindfulness* et de psychologie positive ciblant la réduction du stress et l'amélioration du bien-

être des employés, et ont mis en évidence son efficacité pour réduire le stress et améliorer le bien-être par comparaison à un groupe contrôle. Une autre application basée sur la TCC a montré son efficacité pour réduire les symptômes de stress, d'anxiété et de dépression en population générale (Moberg et al., 2019).

Les applications peuvent être utilisées comme plateforme pour les interventions de gestion du stress. Deux programmes ont mis en évidence une diminution significative du stress (Proudfoot et al., 2013 ; Mak et al., 2015). Ces interventions de mSanté, incluant applications et SMS, sont encore nouvelles et émergentes dans le domaine de la gestion du stress. L'utilisation de smartphones offre de nombreux avantages tels que des fonctionnalités multiples via Internet, administrer la TCC de manière accessible et pratique, faciliter l'auto-observation du stress et de l'anxiété, proposer des exercices dans des situations véritablement stressantes. Les smartphones sont idéals pour l'administration de soins de santé mentale. Les agents conversationnels sur smartphone (*chatbot*) tendent à se développer dans le domaine de la santé mentale sur mobile. Ils permettent aux humains de converser avec des agents non-humains de manière à refléter la dynamique du discours émotionnel et social du face-à-face. Ces agents conversationnels semblent être un moyen faisable, engageant et efficace d'administrer une TCC (Fitzpatrick et al., 2017). Ils permettraient de réduire le taux d'attrition important des interventions self-help de santé mentale sur smartphones. Plus de recherches sont nécessaires pour évaluer l'efficacité d'applications de gestion du stress dans une étude contrôlée randomisée rigoureuse.

La télé-psychiatrie sous la forme de vidéo-consultations pourrait également être une solution innovante pour proposer un contact humain à distance dans les programmes numériques et ainsi éviter l'attrition, améliorer l'observance et l'efficacité des programmes de gestion du stress en ligne.

Les groupes de soutien sur internet autour de problématiques médicales se sont multipliés depuis l'avènement des forums en ligne, puis, plus récemment des réseaux sociaux. Ils constituent une forme de self-help réunissant des personnes autour d'une problématique commune pour s'entraîner et se soutenir mutuellement. Ces groupes peuvent être organisés avec ou sans l'intervention d'un professionnel de santé. Les études sur ce sujet dans le cadre de la gestion du stress sont limitées et mériteraient d'être mises en œuvre.

Les webinaires animés par un thérapeute pourraient également être intégrés aux programmes de gestion du stress dans une approche mixte (pour compléter un format e-learning ou une prise en charge en face-à-face), et évalués. Ces visio-conférences en groupe pourraient permettre de réduire le nombre de séances de thérapies individuelles ou encore d'améliorer l'observance dans l'utilisation des programmes self-help numériques.

L'efficacité d'objets connectés comme le port de *tee-shirts* intégrant la technologie HFVI, pendant la pratique d'exercices de relaxation, de méditation et de pleine conscience, pourrait être évaluée dans un essai contrôlé randomisé.

La réalité virtuelle offre aujourd'hui un nouveau paradigme d'interaction homme-machine dans lequel l'utilisateur n'est pas considéré comme un simple agent externe observant des images défilant sur un écran, mais comme un acteur participant activement à la construction et à la transformation d'un monde virtuel en trois dimensions. Se basant sur les techniques d'exposition en TCC, les technologies du virtuel permettent de simuler les situations anxiogènes et d'exposer les patients à ces situations tout en contrôlant les caractéristiques de l'environnement. Le patient lui-même peut déterminer les caractéristiques de l'environnement auquel il s'expose et apprendre à faire face au stress que ceux-ci lui procurent, aidé par le thérapeute. Jusqu'à ce jour, très peu d'études ont évalué la réalité virtuelle

dans le cadre de la gestion du stress. La réalité virtuelle dans le domaine de la gestion du stress mériterait d'être davantage explorée.

Enfin, il serait intéressant de pouvoir mesurer objectivement l'efficacité de programmes de gestion du stress par les TCCE, via les nouvelles technologies. En effet, à l'heure actuelle, l'évaluation de l'efficacité de ces programmes est essentiellement basée sur l'évaluation subjective des symptômes psychologiques de stress, anxiété ou dépression par le patient lui-même, grâce à des questionnaires d'auto-évaluation. Un manque de flexibilité du système nerveux autonome et un système rigide étant des facteurs de risque de développer des pathologies somatiques et psychiatriques, il semblerait intéressant de pouvoir mesurer de manière fiable et unique la flexibilité du SNA. Pour effectuer cette mesure, nous pourrions utiliser la nouvelle mesure d'activation parasympathique développée par l'équipe du CIC-IT du CHRU de Lille (la mesure HFVI). Le temps de retour de l'indice à un niveau de base après un stress psychologique pourrait refléter cette flexibilité du SNA. Une comparaison de ce temps de retour avant et après un programme de gestion du stress par les TCCE (MBSR, biofeedback de VFC, techniques de TCCE ...), pourrait être pertinente pour évaluer l'amélioration possible de la flexibilité du SNA après un programme d'entraînement. Cette mesure, utilisée de manière phasique, pourrait constituer un marqueur fiable, objectif et non-invasif de flexibilité cognitive.

Il serait également intéressant de mesurer l'effet bénéfique sur le cerveau à long terme des techniques et programmes de gestion du stress par les TCCE. De futures études pourraient évaluer l'impact de ces programmes sur des paramètres comme la taille de certaines zones du cerveau impliquées dans l'attention et les émotions, notamment l'amygdale, ou le renforcement de la connectivité entre le cortex préfrontal et les régions limbiques, grâce à un IRMf ou un Electroencéphalogramme (EEG).

Conclusion générale

Les recherches présentées dans cette thèse ont permis d'aboutir à des résultats novateurs.

Les sujets exposés au stress présentent un haut risque de complications psychiatriques (anxiété, dépression ...) et somatiques (maladies cardiovasculaires, cancers, maladies infectieuses, syndrome métabolique ...). La gestion du stress par les thérapies comportementales, cognitives et émotionnelles permet de faire face aux conséquences négatives du stress et de prévenir les troubles liés au stress chez les sujets à risque. Malheureusement, certaines personnes ont des difficultés à accéder à ces interventions dont l'efficacité a scientifiquement été démontrée.

Les nouvelles technologies et notamment, les programmes de gestion du stress en ligne et le biofeedback de variabilité de fréquence cardiaque peuvent permettre d'enrichir les programmes de gestion du stress par les TCCE et de les rendre plus accessibles. Un nouvel indice d'activation vagale peut permettre d'évaluer objectivement l'efficacité des nouvelles thérapies dites de 3^{ème} vague allouant une place prépondérante aux processus émotionnels.

La place de l'humain est essentielle pour maintenir une bonne efficacité et une bonne observance thérapeutique au traitement ; c'est pourquoi ces outils numériques sont destinés à être utilisés en complément des thérapies en face-à-face. Nous recommandons l'approche « mixte » associant thérapie en e-learning et en face-à-face lors de l'utilisation des nouvelles technologies dans un but d'amélioration d'accès aux psychothérapies.

Internet et le numérique sont encore des outils nouveaux et émergents dans l'univers de la psychothérapie, mais leur développement pourrait bien se poursuivre voire s'accélérer dans les années à venir, en raison des avancées novatrices dans le domaine de la santé mentale. Les nouvelles technologies bouleversent nos modes de vie comme notre système de santé. Nous

assistons aujourd'hui à un changement de paradigme en psychothérapie, changement qui tendra à s'accélérer dans les prochaines années en raison de la crise sanitaire liée à la pandémie de Covid-19 que nous connaissons actuellement, invitant un certain nombre de thérapeutes TCCE à transposer leurs activités vers la télé-pratique.



Bibliographie

A

- Abbott, R. A., Whear, R., Rodgers, L. R., Bethel, A., Thompson Coon, J., Kuyken, W., Stein, K., & Dickens, C. (2014). Effectiveness of mindfulness-based stress reduction and mindfulness based cognitive therapy in vascular disease : A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Psychosomatic Research*, 76(5), 341-351. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.02.012>
- Ahmad, F., El Morr, C., Ritvo, P., Othman, N., Moineddin, R., & MVC Team. (2020). An Eight-Week, Web-Based Mindfulness Virtual Community Intervention for Students' Mental Health : Randomized Controlled Trial. *JMIR Mental Health*, 7(2), e15520. <https://doi.org/10.2196/15520>
- Aiello, A. E., Simanek, A. M., & Galea, S. (2010). Population levels of psychological stress, herpesvirus reactivation and HIV. *AIDS and Behavior*, 14(2), 308-317. <https://doi.org/10.1007/s10461-008-9358-4>
- Aikens, K. A., Astin, J., Pelletier, K. R., Levanovich, K., Baase, C. M., Park, Y. Y., & Bodnar, C. M. (2014). Mindfulness goes to work : Impact of an online workplace intervention. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 56(7), 721-731. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000209>
- Alexandre, D., Bernstein, A. M., Walker, E., Hunter, J., Roizen, M. F., & Morledge, T. J. (2016). A Web-Based Mindfulness Stress Management Program in a Corporate Call Center. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 58(3), 254-264. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000680>

- American Psychiatric Association. 5th ed. American Psychiatric Association; Washington, D.C: 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5.
- Amir, N., Elias, J., Klumpp, H., & Przeworski, A. (2003). Attentional bias to threat in social phobia : Facilitated processing of threat or difficulty disengaging attention from threat? *Behaviour Research and Therapy*, *41*(11), 1325-1335. [https://doi.org/10.1016/s0005-7967\(03\)00039-1](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(03)00039-1)
- Amir, Nader, Weber, G., Beard, C., Bomyea, J., & Taylor, C. T. (2008). The Effect of a Single-Session Attention Modification Program on Response to a Public-Speaking Challenge in Socially Anxious Individuals. *Journal of abnormal psychology*, *117*(4), 860-868. <https://doi.org/10.1037/a0013445>
- Andersson, G., Carlbring, P., Titov, N., & Lindefors, N. (2019). Internet Interventions for Adults with Anxiety and Mood Disorders : A Narrative Umbrella Review of Recent Meta-Analyses. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, *64*(7), 465-470. <https://doi.org/10.1177/0706743719839381>
- Andersson, G., Cuijpers, P., Carlbring, P., Riper, H., & Hedman, E. (2014). Guided Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders : A systematic review and meta-analysis. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, *13*(3), 288-295. <https://doi.org/10.1002/wps.20151>
- Andrews, G., Basu, A., Cuijpers, P., Craske, M. G., McEvoy, P., English, C. L., & Newby, J. M. (2018). Computer therapy for the anxiety and depression disorders is effective, acceptable and practical health care : An updated meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders*, *55*, 70-78. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2018.01.001>
- Antoni, M. H., Lechner, S., Diaz, A., Vargas, S., Holley, H., Phillips, K., McGregor, B., Carver, C. S., & Blomberg, B. (2009). Cognitive

- behavioral stress management effects on psychosocial and physiological adaptation in women undergoing treatment for breast cancer. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(5), 580-591. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2008.09.005>
- Antoni, M. H., Lutgendorf, S. K., Cole, S. W., Dhabhar, F. S., Sephton, S. E., McDonald, P. G., Stefanek, M., & Sood, A. K. (2006). The influence of bio-behavioural factors on tumour biology : Pathways and mechanisms. *Nature Reviews. Cancer*, 6(3), 240-248. <https://doi.org/10.1038/nrc1820>
- Arya, N. K., Singh, K., Malik, A., & Mehrotra, R. (2018). Effect of Heartfulness cleaning and meditation on heart rate variability. *Indian Heart Journal*, 70 Suppl 3, S50-S55. <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.05.004>
- Attari, A., Sartippour, M., Amini, M., & Haghghi, S. (2006). Effect of stress management training on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 73(1), 23-28. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.11.014>
- Aysin, B., & Aysin, E. (2006). Effect of respiration in heart rate variability (HRV) analysis. *Conference Proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference, 2006*, 1776-1779. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2006.260773>

B

- Baer, R. A. (2003). Mindfulness training as a clinical intervention : A conceptual and empirical review. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 10(2), 125-143. <https://doi.org/10.1093/clipsy.bpg015>

- Baer, R. A., Carmody, J., & Hunsinger, M. (2012). Weekly change in mindfulness and perceived stress in a mindfulness-based stress reduction program. *Journal of Clinical Psychology, 68*(7), 755-765. <https://doi.org/10.1002/jclp.21865>
- Bailey, J. J., Berson, A. S., Handelsman, H., & Hodges, M. (2001). Utility of current risk stratification tests for predicting major arrhythmic events after myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology, 38*(7), 1902-1911.
- Barlow, D. H. (2002). *Anxiety and its disorders : The nature and treatment of anxiety and panic, 2nd ed* (p. xvi, 704). Guilford Press.
- Barlow, D. H., & Allen, L. B. (2004). Scientific Basis of Psychological Treatments for Anxiety Disorders : Past, Present, and Future. In *Fear and anxiety : The benefits of translational research* (p. 171-191). American Psychiatric Publishing, Inc.
- Barlow, D. H., Allen, L. B., & Choate, M. L. (2016a). Toward a Unified Treatment for Emotional Disorders—Republished Article. *Behavior Therapy, 47*(6), 838-853. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2016.11.005>
- Barlow, D. H., Allen, L. B., & Choate, M. L. (2016b). Toward a Unified Treatment for Emotional Disorders—Republished Article. *Behavior Therapy, 47*(6), 838-853. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2016.11.005>
- Baumeister, H., Reichler, L., Munzinger, M., & Lin, J. (2014). The impact of guidance on Internet-based mental health interventions—A systematic review. *Internet Interventions, 1*(4), 205-215. <https://doi.org/10.1016/j.invent.2014.08.003>
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry, 4*, 561-571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
- Beck, J. (1967). *Depression : Clinical, Experimental, & Theoretical Aspects par*

- Aaron T. Beck, MD: *As New* (1967) | *Brainbooks*.
<https://www.abebooks.fr/Depression-Clinical-Experimental-Theoretical-Aspects-Aaron/3225436762/bd>
- Beck, J. (2011). *Cognitive Behavior Therapy : Second Edition: Basics and Beyond*. Guilford Press. <https://www.guilford.com/books/Cognitive-Behavior-Therapy/Judith-Beck/9781609185046/reviews>
- Beckham, J., Greene, T. B., & Meltzer-Brody, S. (2013). A Pilot Study of Heart Rate Variability Biofeedback Therapy in the Treatment of Perinatal Depression on a Specialized Perinatal Psychiatry Inpatient Unit. *Archives of women's mental health*, 16(1), 59-65. <https://doi.org/10.1007/s00737-012-0318-7>
- Beda, A., Simpson, D. M., Carvalho, N. C., & Carvalho, A. R. S. (2014). Low-frequency heart rate variability is related to the breath-to-breath variability in the respiratory pattern. *Psychophysiology*, 51(2), 197-205. <https://doi.org/10.1111/psyp.12163>
- Benson, H., Beary, J. F., & Carol, M. P. (1974). The relaxation response. *Psychiatry*, 37(1), 37-46. <https://doi.org/10.1080/00332747.1974.11023785>
- Bernardi, L., Gabutti, A., Porta, C., & Spicuzza, L. (2001). Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity. *Journal of Hypertension*, 19(12), 2221-2229. <https://doi.org/10.1097/00004872-200112000-00016>
- Bertram, D., Barrès, C., Cuisinaud, G., & Julien, C. (1998). The arterial baroreceptor reflex of the rat exhibits positive feedback properties at the frequency of Mayer waves. *The Journal of Physiology*, 513(Pt 1), 251-261. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.251by.x>
- Bhui, K. S., Dinos, S., Stansfeld, S. A., & White, P. D. (2012). A synthesis of the evidence for managing stress at work : A review of the reviews reporting on anxiety, depression, and absenteeism. *Journal of*

- Environmental and Public Health*, 2012, 515874.
<https://doi.org/10.1155/2012/515874>
- Billings, D. W., Cook, R. F., Hendrickson, A., & Dove, D. C. (2008). A Web-Based Approach to Managing Stress and Mood Disorders in the Workforce. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*, 50(8), 960-968.
<https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e31816c435b>
- Biondi, M., & Zannino, L. G. (1997). Psychological stress, neuroimmunomodulation, and susceptibility to infectious diseases in animals and man : A review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 66(1), 3-26. <https://doi.org/10.1159/000289101>
- Bishop, S. R., Lau, M., Shapiro, S., Carlson, L., Anderson, N. D., Carmody, J., Segal, Z. V., Abbey, S., Speca, M., Velting, D., & Devins, G. (2004). Mindfulness : A proposed operational definition. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 11(3), 230-241.
<https://doi.org/10.1093/clipsy.bph077>
- Bohlmeijer, E., Prenger, R., Taal, E., & Cuijpers, P. (2010). The effects of mindfulness-based stress reduction therapy on mental health of adults with a chronic medical disease : A meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 68(6), 539-544.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2009.10.005>
- Borders, A., Earleywine, M., & Jajodia, A. (2010). Could mindfulness decrease anger, hostility, and aggression by decreasing rumination? *Aggressive Behavior*, 36(1), 28-44. <https://doi.org/10.1002/ab.20327>
- Boselli, E., Bouvet, L., Bégou, G., Torkmani, S., & Allaouchiche, B. (2015). Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI) : A prospective observational study. *Minerva Anestesiologica*, 81(3), 288-297.

- Brinkborg, H., Michanek, J., Hesser, H., & Berglund, G. (2011). Acceptance and commitment therapy for the treatment of stress among social workers : A randomized controlled trial. *Behaviour Research and Therapy*, *49*(6-7), 389-398. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2011.03.009>
- Brown, J. L., & Venable, P. A. (2008). Cognitive–Behavioral Stress Management Interventions for Persons Living with HIV : A Review and Critique of the Literature. *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine*, *35*(1), 26-40. <https://doi.org/10.1007/s12160-007-9010-y>
- Brown, R. P., & Gerbarg, P. L. (2005). Sudarshan Kriya yogic breathing in the treatment of stress, anxiety, and depression : Part I- neurophysiologic model. *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)*, *11*(1), 189-201. <https://doi.org/10.1089/acm.2005.11.189>
- Brown, T. E., Beightol, L. A., Koh, J., & Eckberg, D. L. (1993). Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *75*(5), 2310-2317. <https://doi.org/10.1152/jappl.1993.75.5.2310>
- Buuren, S. van, & Groothuis-Oudshoorn, K. (2011). mice : Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software*, *45*(1), 1-67. <https://doi.org/10.18637/jss.v045.i03>

C

- Cadet, J. L. (2016). Epigenetics of Stress, Addiction, and Resilience : Therapeutic Implications. *Molecular Neurobiology*, *53*(1), 545-560. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-9040-y>

- Campbell, T. S., Stevenson, A., Arena, R., Hauer, T., Bacon, S. L., Rouleau, C. R., Cannon, C., & Stone, J. A. (2012). An investigation of the benefits of stress management within a cardiac rehabilitation population. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*, *32*(5), 296-304. <https://doi.org/10.1097/HCR.0b013e318265e0eb>
- Campbell-Sills, L., Barlow, D. H., Brown, T. A., & Hofmann, S. G. (2006). Acceptability and suppression of negative emotion in anxiety and mood disorders. *Emotion (Washington, D.C.)*, *6*(4), 587-595. <https://doi.org/10.1037/1528-3542.6.4.587>
- Cannon, W. B. (1929). Organization for physiological homeostasis. *Physiological Reviews*, *9*(3), 399-431. <https://doi.org/10.1152/physrev.1929.9.3.399>
- Carlbring, P., Andersson, G., Cuijpers, P., Riper, H., & Hedman-Lagerlöf, E. (2018). Internet-based vs. face-to-face cognitive behavior therapy for psychiatric and somatic disorders : An updated systematic review and meta-analysis. *Cognitive Behaviour Therapy*, *47*(1), 1-18. <https://doi.org/10.1080/16506073.2017.1401115>
- Carolan, S., Harris, P. R., Greenwood, K., & Cavanagh, K. (2017). Increasing engagement with an occupational digital stress management program through the use of an online facilitated discussion group : Results of a pilot randomised controlled trial. *Internet Interventions*, *10*, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.invent.2017.08.001>
- Carr, M. J., & Udem, B. J. (2003). Bronchopulmonary afferent nerves. *Respirology*, *8*(3), 291-301. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1843.2003.00473.x>
- Casey, P. (2009). Adjustment disorder : Epidemiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs*, *23*(11), 927-938. <https://doi.org/10.2165/11311000-000000000-00000>

- Casey, P. (2014). Adjustment disorder : New developments. *Current Psychiatry Reports*, 16(6), 451. <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0451-2>
- Cavanagh, K., Strauss, C., Cicconi, F., Griffiths, N., Wyper, A., & Jones, F. (2013). A randomised controlled trial of a brief online mindfulness-based intervention. *Behaviour Research and Therapy*, 51(9), 573-578. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2013.06.003>
- Chalmers, J. A., Quintana, D. S., Abbott, M. J.-A., & Kemp, A. H. (2014). Anxiety Disorders are Associated with Reduced Heart Rate Variability : A Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00080>
- Chang, Q., Liu, R., & Shen, Z. (2013). Effects of slow breathing rate on blood pressure and heart rate variabilities. *International Journal of Cardiology*, 169(1), e6-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.121>
- Chida, Y., & Mao, X. (2009). Does psychosocial stress predict symptomatic herpes simplex virus recurrence? A meta-analytic investigation on prospective studies. *Brain, Behavior, and Immunity*, 23(7), 917-925. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2009.04.009>
- Chiesa, A., & Serretti, A. (2009). Mindfulness-based stress reduction for stress management in healthy people : A review and meta-analysis. *Journal of Alternative and Complementary Medicine (New York, N.Y.)*, 15(5), 593-600. <https://doi.org/10.1089/acm.2008.0495>
- Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1992). The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. *JAMA*, 267(9), 1244-1252.
- Chrousos, George P. (2009). Stress and disorders of the stress system. *Nature Reviews. Endocrinology*, 5(7), 374-381. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2009.106>
- Clark, D. M. (1986). A cognitive approach to panic. *Behaviour Research and*

- Therapy*, 24(4), 461-470. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(86\)90011-2](https://doi.org/10.1016/0005-7967(86)90011-2)
- Coelhoso, C. C., Tobo, P. R., Lacerda, S. S., Lima, A. H., Barrichello, C. R. C., Jr, E. A., & Kozasa, E. H. (2019). A New Mental Health Mobile App for Well-Being and Stress Reduction in Working Women : Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*, 21(11), e14269. <https://doi.org/10.2196/14269>
- Cohen, S., Kamarck, T., & Mermelstein, R. (1983). A global measure of perceived stress. *Journal of Health and Social Behavior*, 24(4), 385-396.
- Cohen, Sheldon, Murphy, M. L. M., & Prather, A. A. (2019). Ten Surprising Facts About Stressful Life Events and Disease Risk. *Annual review of psychology*, 70, 577-597. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-102857>
- Cole, S. W., Kemeny, M. E., Fahey, J. L., Zack, J. A., & Naliboff, B. D. (2003). Psychological risk factors for HIV pathogenesis : Mediation by the autonomic nervous system. *Biological Psychiatry*, 54(12), 1444-1456. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01888-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01888-7)
- Coulon, S. M., Monroe, C. M., & West, D. S. (2016). A Systematic, Multi-domain Review of Mobile Smartphone Apps for Evidence-Based Stress Management. *American Journal of Preventive Medicine*, 51(1), 95-105. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2016.01.026>
- Cuijpers, P., Donker, T., van Straten, A., Li, J., & Andersson, G. (2010). Is guided self-help as effective as face-to-face psychotherapy for depression and anxiety disorders? A systematic review and meta-analysis of comparative outcome studies. *Psychological Medicine*, 40(12), 1943-1957. <https://doi.org/10.1017/S0033291710000772>
- Cuijpers, Pim, Sijbrandij, M., Koole, S., Huibers, M., Berking, M., & Andersson, G. (2014a). Psychological treatment of generalized anxiety

disorder : A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 34(2), 130-140.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.01.002>

Cuijpers, Pim, Sijbrandij, M., Koole, S., Huibers, M., Berking, M., & Andersson, G. (2014b). Psychological treatment of generalized anxiety disorder : A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 34(2), 130-140.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2014.01.002>

D

Davidson, R. J., & McEwen, B. S. (2012). Social influences on neuroplasticity : Stress and interventions to promote well-being. *Nature Neuroscience*, 15(5), 689-695. <https://doi.org/10.1038/nn.3093>

Day, V., McGrath, P. J., & Wojtowicz, M. (2013). Internet-based guided self-help for university students with anxiety, depression and stress : A randomized controlled clinical trial. *Behaviour Research and Therapy*, 51(7), 344-351. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2013.03.003>

De Jonckheere, J., Logier, R., Jounwaz, R., Vidal, R., & Jeanne, M. (2010). From pain to stress evaluation using heart rate variability analysis : Development of an evaluation platform. *Conference Proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference, 2010*, 3852-3855. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5627661>

De Jonckheere, J., Rommel, D., Nandrino, J. L., Jeanne, M., & Logier, R. (2012). Heart rate variability analysis as an index of emotion regulation processes : Interest of the Analgesia Nociception Index (ANI). *Conference Proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and*

- Biology Society. Annual Conference, 2012, 3432-3435.*
<https://doi.org/10.1109/EMBC.2012.6346703>
- de Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain : From adaptation to disease. *Nature Reviews. Neuroscience, 6*(6), 463-475.
<https://doi.org/10.1038/nrn1683>
- Desbordes, G., Negi, L. T., Pace, T. W. W., Wallace, B. A., Raison, C. L., & Schwartz, E. L. (2012). Effects of mindful-attention and compassion meditation training on amygdala response to emotional stimuli in an ordinary, non-meditative state. *Frontiers in Human Neuroscience, 6*, 292.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00292>
- Devynck, F., Rousseau, A., & Romo, L. (2019). Does Repetitive Negative Thinking Influence Alcohol Use? A Systematic Review of the Literature. *Frontiers in Psychology, 10*, 1482.
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01482>
- Dimsdale, J. E. (2008). Psychological stress and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology, 51*(13), 1237-1246.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.12.024>
- Ding, X., Tang, Y.-Y., Cao, C., Deng, Y., Wang, Y., Xin, X., & Posner, M. I. (2015). Short-term meditation modulates brain activity of insight evoked with solution cue. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 10*(1), 43-49. <https://doi.org/10.1093/scan/nsu032>
- Dishman, R. K., Nakamura, Y., Garcia, M. E., Thompson, R. W., Dunn, A. L., & Blair, S. N. (2000). Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology, 37*(2), 121-133. [https://doi.org/10.1016/s0167-8760\(00\)00085-4](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(00)00085-4)
- Ditto, B., Eclache, M., & Goldman, N. (2006). Short-term autonomic and cardiovascular effects of mindfulness body scan meditation. *Annals of*

Behavioral Medicine: A Publication of the Society of Behavioral Medicine, 32(3), 227-234. https://doi.org/10.1207/s15324796abm3203_9

Domes, G., Stächele, T., von Dawans, B., & Heinrichs, M. (2019). Effects of internet-based stress management on acute cortisol stress reactivity : Preliminary evidence using the Trier Social Stress Test for Groups (TSST-G). *Psychoneuroendocrinology*, 105, 117-122. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.12.001>

Drozd, F., Raeder, S., Kraft, P., & Bjørkli, C. A. (2013). Multilevel growth curve analyses of treatment effects of a Web-based intervention for stress reduction : Randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research*, 15(4), e84. <https://doi.org/10.2196/jmir.2570>

E

Ebert, D. D., Kählke, F., Buntrock, C., Berking, M., Smit, F., Heber, E., Baumeister, H., Funk, B., Riper, H., & Lehr, D. (2018). A health economic outcome evaluation of an internet-based mobile-supported stress management intervention for employees. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 44(2), 171-182. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3691>

Ebert, D. D., Lehr, D., Heber, E., Riper, H., Cuijpers, P., & Berking, M. (2016). Internet- and mobile-based stress management for employees with adherence-focused guidance : Efficacy and mechanism of change. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 42(5), 382-394. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3573>

Eckberg, D. L. (1983). Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac

- outflow. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 54(4), 961-966.
<https://doi.org/10.1152/jappl.1983.54.4.961>
- Eckberg, D. L., Kifle, Y. T., & Roberts, V. L. (1980). Phase relationship between normal human respiration and baroreflex responsiveness. *The Journal of Physiology*, 304(1), 489-502.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1980.sp013338>
- Eimontas, J., Rimsaite, Z., Gegieckaite, G., Zelviene, P., & Kazlauskas, E. (2018). Internet-Based Self-Help Intervention for ICD-11 Adjustment Disorder : Preliminary Findings. *The Psychiatric Quarterly*, 89(2), 451-460. <https://doi.org/10.1007/s11126-017-9547-2>
- Elghozi, J.-L., & Julien, C. (2007). Sympathetic control of short-term heart rate variability and its pharmacological modulation. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 21(4), 337-347. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2007.00502.x>
- Elstad, M. (2012). Respiratory variations in pulmonary and systemic blood flow in healthy humans. *Acta Physiologica*, 205(3), 341-348.
<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2012.02419.x>
- Erbe, D., Eichert, H.-C., Riper, H., & Ebert, D. D. (2017). Blending Face-to-Face and Internet-Based Interventions for the Treatment of Mental Disorders in Adults : Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research*, 19(9), e306. <https://doi.org/10.2196/jmir.6588>

F

- Fan, Y., Tang, Y.-Y., & Posner, M. I. (2014). Cortisol level modulated by integrative meditation in a dose-dependent fashion. *Stress and Health*:

Journal of the International Society for the Investigation of Stress, 30(1), 65-70.

<https://doi.org/10.1002/smi.2497>

Fitzpatrick, K. K., Darcy, A., & Vierhile, M. (2017). Delivering Cognitive Behavior Therapy to Young Adults With Symptoms of Depression and Anxiety Using a Fully Automated Conversational Agent (Woebot) : A Randomized Controlled Trial. *JMIR Mental Health*, 4(2), e19. <https://doi.org/10.2196/mental.7785>

Fox, K. C. R., Nijeboer, S., Dixon, M. L., Floman, J. L., Ellamil, M., Rumak, S. P., Sedlmeier, P., & Christoff, K. (2014). Is meditation associated with altered brain structure? A systematic review and meta-analysis of morphometric neuroimaging in meditation practitioners. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 43, 48-73. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.016>

Friederich, H.-C., & Herzog, W. (2011). Cognitive-behavioral flexibility in anorexia nervosa. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 6, 111-123. https://doi.org/10.1007/7854_2010_83

Fumoto, M., Sato-Suzuki, I., Seki, Y., Mohri, Y., & Arita, H. (2004). Appearance of high-frequency alpha band with disappearance of low-frequency alpha band in EEG is produced during voluntary abdominal breathing in an eyes-closed condition. *Neuroscience Research*, 50(3), 307-317. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2004.08.005>

G

Gaggioli, A., Pallavicini, F., Morganti, L., Serino, S., Scaratti, C., Briguglio, M., Crifaci, G., Vetrano, N., Giulintano, A., Bernava, G., Tartarisco, G., Pioggia, G., Raspelli, S., Cipresso, P., Vigna, C., Grassi, A., Baruffi, M.,

- Wiederhold, B., & Riva, G. (2014). Experiential Virtual Scenarios With Real-Time Monitoring (Interreality) for the Management of Psychological Stress : A Block Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*, *16*(7), e167. <https://doi.org/10.2196/jmir.3235>
- Garabedian, C., Champion, C., Servan-Schreiber, E., Butruille, L., Aubry, E., Sharma, D., Logier, R., Deruelle, P., Storme, L., Houfflin-Debarge, V., & De Jonckheere, J. (2017). A new analysis of heart rate variability in the assessment of fetal parasympathetic activity : An experimental study in a fetal sheep model. *PLoS ONE*, *12*(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180653>
- Giardino, N. D., Chan, L., & Borson, S. (2004). Combined heart rate variability and pulse oximetry biofeedback for chronic obstructive pulmonary disease : Preliminary findings. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *29*(2), 121-133.
- Goessl, V. C., Curtiss, J. E., & Hofmann, S. G. (2017). The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety : A meta-analysis. *Psychological Medicine*, *47*(15), 2578-2586. <https://doi.org/10.1017/S0033291717001003>
- Goldberg, S. B., Tucker, R. P., Greene, P. A., Davidson, R. J., Wampold, B. E., Kearney, D. J., & Simpson, T. L. (2018). Mindfulness-based interventions for psychiatric disorders : A systematic review and meta-analysis. *Clinical psychology review*, *59*, 52-60. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.10.011>
- Goldin, P. R., & Gross, J. J. (2010). Effects of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) on Emotion Regulation in Social Anxiety Disorder. *Emotion (Washington, D.C.)*, *10*(1), 83-91. <https://doi.org/10.1037/a0018441>
- Gorini, A., Pallavicini, F., Algeri, D., Repetto, C., Gaggioli, A., & Riva, G.

- (2010). Virtual reality in the treatment of generalized anxiety disorders. *Studies in Health Technology and Informatics*, 154, 39-43.
- Gorini, A., & Riva, G. (2008). The potential of virtual reality as anxiety management tool : A randomized controlled study in a sample of patients affected by generalized anxiety disorder. *Trials*, 9, 25. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-9-25>
- Gotlib, I. H., & Joormann, J. (2010). Cognition and depression : Current status and future directions. *Annual Review of Clinical Psychology*, 6, 285-312. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.121208.131305>
- Gould, R. A., & Clum, G. A. (1993). A meta-analysis of self-help treatment approaches. *Clinical Psychology Review*, 13(2), 169-186. [https://doi.org/10.1016/0272-7358\(93\)90039-O](https://doi.org/10.1016/0272-7358(93)90039-O)
- Gray, J. D., Milner, T. A., & McEwen, B. S. (2013). Dynamic plasticity : The role of glucocorticoids, brain-derived neurotrophic factor and other trophic factors. *Neuroscience*, 239, 214-227. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.08.034>
- Gudenkauf, L. M., Antoni, M. H., Stagl, J. M., Lechner, S. C., Jutagir, D. R., Bouchard, L. C., Blomberg, B. B., Glück, S., Derhagopian, R. P., Giron, G. L., Avisar, E., Torres-Salichs, M. A., & Carver, C. S. (2015). Brief cognitive-behavioral and relaxation training interventions for breast cancer : A randomized controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 83(4), 677-688. <https://doi.org/10.1037/ccp0000020>
- Gullickson, K. M., Hadjistavropoulos, H. D., Dear, B. F., & Titov, N. (2019). Negative effects associated with internet-delivered cognitive behaviour therapy : An analysis of client emails. *Internet Interventions*, 18, 100278. <https://doi.org/10.1016/j.invent.2019.100278>

H

- Hammen, C. (2005). Stress and depression. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 293-319. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143938>
- Hammen, C. (2016). Depression and stressful environments : Identifying gaps in conceptualization and measurement. *Anxiety, Stress, and Coping*, 29(4), 335-351. <https://doi.org/10.1080/10615806.2015.1134788>
- Harrer, M., Adam, S. H., Fleischmann, R. J., Baumeister, H., Auerbach, R., Bruffaerts, R., Cuijpers, P., Kessler, R. C., Berking, M., Lehr, D., & Ebert, D. D. (2018). Effectiveness of an Internet- and App-Based Intervention for College Students With Elevated Stress : Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*, 20(4), e136. <https://doi.org/10.2196/jmir.9293>
- Hartmann, R., Schmidt, F. M., Sander, C., & Hegerl, U. (2018). Heart Rate Variability as Indicator of Clinical State in Depression. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 735. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00735>
- Hayes, S. C. (2004). Acceptance and commitment therapy, relational frame theory, and the third wave of behavioral and cognitive therapies. *Behavior Therapy*, 35(4), 639-665. [https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(04\)80013-3](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(04)80013-3)
- Hayes, S. C., Luoma, J. B., Bond, F. W., Masuda, A., & Lillis, J. (2006). Acceptance and commitment therapy : Model, processes and outcomes. *Behaviour Research and Therapy*, 44(1), 1-25. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2005.06.006>
- Heber, E., Ebert, D. D., Lehr, D., Cuijpers, P., Berking, M., Nobis, S., & Riper, H. (2017). The Benefit of Web- and Computer-Based Interventions for Stress : A Systematic Review and Meta-Analysis.

- Journal of Medical Internet Research*, 19(2), e32.
<https://doi.org/10.2196/jmir.5774>
- Heckenberg, R. A., Eddy, P., Kent, S., & Wright, B. J. (2018). Do workplace-based mindfulness meditation programs improve physiological indices of stress? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychosomatic Research*, 114, 62-71.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.09.010>
- Heeren, A., & Philippot, P. (2010). Les interventions basées sur la pleine conscience : Une revue conceptuelle et empirique. *Revue Québécoise de Psychologie*, 31(3), 37.
- Heeren, A., & Philippot, P. (2011). Changes in ruminative thinking mediate the clinical benefits of mindfulness : Preliminary findings. *Mindfulness*, 2(1), 8.
- Heeren, A., Van Broeck, N., & Philippot, P. (2009). The effects of mindfulness on executive processes and autobiographical memory specificity. *Behaviour Research and Therapy*, 47(5), 403-409.
<https://doi.org/10.1016/j.brat.2009.01.017>
- Henriques, G., Keffer, S., Abrahamson, C., & Horst, S. J. (2011). Exploring the effectiveness of a computer-based heart rate variability biofeedback program in reducing anxiety in college students. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 36(2), 101-112.
<https://doi.org/10.1007/s10484-011-9151-4>
- Hillebrand, S., Gast, K. B., de Mutsert, R., Swenne, C. A., Jukema, J. W., Middeldorp, S., Rosendaal, F. R., & Dekkers, O. M. (2013). Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease : Meta-analysis and dose-response meta-regression. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of*

- Cardiology*, 15(5), 742-749. <https://doi.org/10.1093/europace/eus341>
- Hirsh, A. T., Sears, S. F., & Conti, J. B. (2009). Cognitive and behavioral treatments for anxiety and depression in a patient with an implantable cardioverter defibrillator (ICD) : A case report and clinical discussion. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 16(3), 270-279. <https://doi.org/10.1007/s10880-009-9160-0>
- Hofmann, S. G., Asnaani, A., Vonk, I. J. J., Sawyer, A. T., & Fang, A. (2012). The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy : A Review of Meta-analyses. *Cognitive Therapy and Research*, 36(5), 427-440. <https://doi.org/10.1007/s10608-012-9476-1>
- Holsboer, F. (2000). The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477-501. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00159-7](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00159-7)
- Hölzel, B. K., Carmody, J., Evans, K. C., Hoge, E. A., Dusek, J. A., Morgan, L., Pitman, R. K., & Lazar, S. W. (2010). Stress reduction correlates with structural changes in the amygdala. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 5(1), 11-17. <https://doi.org/10.1093/scan/nsp034>
- Hölzel, B. K., Carmody, J., Vangel, M., Congleton, C., Yerramsetti, S. M., Gard, T., & Lazar, S. W. (2011). Mindfulness practice leads to increases in regional brain gray matter density. *Psychiatry research*, 191(1), 36-43. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2010.08.006>
- Hölzel, B. K., Hoge, E. A., Greve, D. N., Gard, T., Creswell, J. D., Brown, K. W., Barrett, L. F., Schwartz, C., Vaitl, D., & Lazar, S. W. (2013). Neural mechanisms of symptom improvements in generalized anxiety disorder following mindfulness training. *NeuroImage. Clinical*, 2, 448-458. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.03.011>
- Hölzel, B. K., Lazar, S. W., Gard, T., Schuman-Olivier, Z., Vago, D. R., & Ott, U. (2011). How Does Mindfulness Meditation Work? Proposing

Mechanisms of Action From a Conceptual and Neural Perspective. *Perspectives on Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science*, 6(6), 537-559. <https://doi.org/10.1177/1745691611419671>

House, J. S., Landis, K. R., & Umberson, D. (1988). Social relationships and health. *Science*, 241(4865), 540-545. <https://doi.org/10.1126/science.3399889>

Hsieh, C.-W., Mao, C.-W., Young, M.-S., Yeh, T.-L., & Yeh, S.-J. (2003). Respiratory effect on the pulse spectrum. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 27(2), 77-84. <https://doi.org/10.1080/0309190021000025855>

I

Inserm. (2011). *Stress au travail et sante—Situation chez les independants* | *Vie publique.fr*. <https://www.vie-publique.fr/rapport/31995-stress-au-travail-et-sante-situation-chez-les-independants>

J

Jacobson, E. (1938). *Progressive relaxation*, 2nd ed (p. 494). Univ. Chicago Press.

Janssen, M., Heerkens, Y., Kuijer, W., van der Heijden, B., & Engels, J. (2018). Effects of Mindfulness-Based Stress Reduction on employees' mental health : A systematic review. *PloS One*, 13(1), e0191332. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191332>

- Jeanne, M., Logier, R., De Jonckheere, J., & Tavernier, B. (2009). Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conference Proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference*, 2009, 1840-1843. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2009.5332598>
- Jeanne, Mathieu, Delecroix, M., De Jonckheere, J., Keribedj, A., Logier, R., & Tavernier, B. (2014). Variations of the analgesia nociception index during propofol anesthesia for total knee replacement. *The Clinical Journal of Pain*, 30(12), 1084-1088. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000083>
- Jerath, R., Edry, J. W., Barnes, V. A., & Jerath, V. (2006). Physiology of long pranayamic breathing : Neural respiratory elements may provide a mechanism that explains how slow deep breathing shifts the autonomic nervous system. *Medical Hypotheses*, 67(3), 566-571. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.02.042>
- Johnson, E. O., Kamilaris, T. C., Chrousos, G. P., & Gold, P. W. (1992). Mechanisms of stress : A dynamic overview of hormonal and behavioral homeostasis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 16(2), 115-130. [https://doi.org/10.1016/s0149-7634\(05\)80175-7](https://doi.org/10.1016/s0149-7634(05)80175-7)
- Julien, C. (2006). The enigma of Mayer waves : Facts and models. *Cardiovascular Research*, 70(1), 12-21. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2005.11.008>
- Jung, Y.-H., Kang, D.-H., Byun, M. S., Shim, G., Kwon, S. J., Jang, G.-E., Lee, U. S., An, S. C., Jang, J. H., & Kwon, J. S. (2012). Influence of brain-derived neurotrophic factor and catechol O-methyl transferase polymorphisms on effects of meditation on plasma catecholamines and stress. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 15(1), 97-104.

K

- Kabat-Zinn, J. (2003). Mindfulness-based interventions in context : Past, present, and future. *Clinical Psychology: Science and Practice*, 10(2), 144-156. <https://doi.org/10.1093/clipsy/bpg016>
- Kabat-Zinn, J. (2005). Bringing mindfulness to medicine : An interview with Jon Kabat-Zinn, PhD. Interview by Karolyn Gazella. *Advances in Mind-Body Medicine*, 21(2), 22-27.
- Kählke, F., Buntrock, C., Smit, F., Berking, M., Lehr, D., Heber, E., Funk, B., Riper, H., & Ebert, D. D. (2019). Economic Evaluation of an Internet-Based Stress Management Intervention Alongside a Randomized Controlled Trial. *JMIR Mental Health*, 6(5), e10866. <https://doi.org/10.2196/10866>
- Kawai, K., Yamazaki, Y., & Nakayama, K. (2010). Process evaluation of a web-based stress management program to promote psychological well-being in a sample of white-collar workers in Japan. *Industrial Health*, 48(3), 265-274. <https://doi.org/10.2486/indhealth.48.265>
- Kendler, K. S., Thornton, L. M., & Gardner, C. O. (2000). Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women : An evaluation of the « kindling » hypothesis. *The American Journal of Psychiatry*, 157(8), 1243-1251. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.8.1243>
- Kim, H.-G., Cheon, E.-J., Bai, D.-S., Lee, Y. H., & Koo, B.-H. (2018). Stress and Heart Rate Variability : A Meta-Analysis and Review of the

- Literature. *Psychiatry Investigation*, 15(3), 235-245.
<https://doi.org/10.30773/pi.2017.08.17>
- Kim, H.-S., & Kim, E. J. (2018). Effects of Relaxation Therapy on Anxiety Disorders : A Systematic Review and Meta-analysis. *Archives of Psychiatric Nursing*, 32(2), 278-284.
<https://doi.org/10.1016/j.apnu.2017.11.015>
- Kirschbaum, C., Pirke, K. M., & Hellhammer, D. H. (1993). The 'Trier Social Stress Test'—A tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology*, 28(1-2), 76-81.
<https://doi.org/10.1159/000119004>
- Kivimäki, M., & Steptoe, A. (2018). Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nature Reviews. Cardiology*, 15(4), 215-229. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.189>
- Koenig, J., Falvay, D., Clamor, A., Wagner, J., Jarczok, M. N., Ellis, R. J., Weber, C., & Thayer, J. F. (2016). Pneumogastric (Vagus) Nerve Activity Indexed by Heart Rate Variability in Chronic Pain Patients Compared to Healthy Controls : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician*, 19(1), E55-78.
- Kruk, J., Aboul-Enein, B. H., Bernstein, J., & Gronostaj, M. (2019). Psychological Stress and Cellular Aging in Cancer : A Meta-Analysis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019.
<https://doi.org/10.1155/2019/1270397>
- Kubin, L., Alheid, G. F., Zuperku, E. J., & McCrimmon, D. R. (2006). Central pathways of pulmonary and lower airway vagal afferents. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 101(2), 618-627.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00252.2006>
- Kuster, A. T., Dalsbø, T. K., Luong Thanh, B. Y., Agarwal, A., Durand-Moreau, Q. V., & Kirkehei, I. (2017). Computer-based versus in-person interventions for preventing and reducing stress in workers. *The*

L

- Labbé, E., Schmidt, N., Babin, J., & Pharr, M. (2007). Coping with stress : The effectiveness of different types of music. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 32(3-4), 163-168. <https://doi.org/10.1007/s10484-007-9043-9>
- Lagerveld, S. E., Blonk, R. W. B., Brenninkmeijer, V., Wijngaards-de Meij, L., & Schaufeli, W. B. (2012). Work-focused treatment of common mental disorders and return to work : A comparative outcome study. *Journal of Occupational Health Psychology*, 17(2), 220-234. <https://doi.org/10.1037/a0027049>
- Lau, Y., Htun, T. P., Wong, S. N., Tam, W. S. W., & Klainin-Yobas, P. (2017). Therapist-Supported Internet-Based Cognitive Behavior Therapy for Stress, Anxiety, and Depressive Symptoms Among Postpartum Women : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Medical Internet Research*, 19(4), e138. <https://doi.org/10.2196/jmir.6712>
- Lazarus, R. S. (1966). *Psychological stress and the coping process*. McGraw-Hill.
- Lazarus, Richard S., & Folkman, S. (1984). *Stress, Appraisal, and Coping*. Springer Publishing Company.
- Leclercq, Y., Sheehan, D., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Harnett Sheehan, K., Janavs, J., & Dunbar, G. (1997). The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview : Reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry*, 12(5), 224-231. <https://doi.org/10.1016/S0924->

- Lee, J., Kim, J. K., & Wachholtz, A. (2015). The benefit of heart rate variability biofeedback and relaxation training in reducing trait anxiety. *Han'guk Simni Hakboe Chi. Kon'gang = The Korean Journal of Health Psychology, 20*(2), 391-408.
- Lehrer, P. M., Vaschillo, E., & Vaschillo, B. (2000). Resonant frequency biofeedback training to increase cardiac variability : Rationale and manual for training. *Applied Psychophysiology and Biofeedback, 25*(3), 177-191.
- Lehrer, Paul M., Vaschillo, E., Vaschillo, B., Lu, S.-E., Eckberg, D. L., Edelberg, R., Shih, W. J., Lin, Y., Kuusela, T. A., Tahvanainen, K. U. O., & Hamer, R. M. (2003). Heart rate variability biofeedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow. *Psychosomatic Medicine, 65*(5), 796-805.
- Lehrer, Paul M., Vaschillo, E., Vaschillo, B., Lu, S.-E., Scardella, A., Siddique, M., & Habib, R. H. (2004). Biofeedback treatment for asthma. *Chest, 126*(2), 352-361. <https://doi.org/10.1378/chest.126.2.352>
- Lesage, F.-X., Berjot, S., & Deschamps, F. (2012). Clinical stress assessment using a visual analogue scale. *Occupational Medicine (Oxford, England), 62*(8), 600-605. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqs140>
- Leterme, A. C., Behal, H., Demarty, A. L., Barasino, O., Rougegrez, L., Labreuche, J., Duhamel, A., Vaiva, G., & Servant, D. (2020). A blended cognitive behavioral intervention for patients with adjustment disorder with anxiety : A randomized controlled trial. *Internet Interventions, 21*, 100329. <https://doi.org/10.1016/j.invent.2020.100329>
- Levitt, J. T., Brown, T. A., Orsillo, S. M., & Barlow, D. H. (2004). The effects of acceptance versus suppression of emotion on subjective and psychophysiological response to carbon dioxide challenge in patients with panic disorder. *Behavior Therapy, 35*(4), 747-766.

[https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(04\)80018-2](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(04)80018-2)

- Li, K.-H., Meng, X.-L., Raghunathan, T. E., & Rubin, D. B. (1991). SIGNIFICANCE LEVELS FROM REPEATED p-VALUES WITH MULTIPLY-IMPUTED DATA. *Statistica Sinica*, 1(1), 65-92. JSTOR.
- Lin, I. M., Tai, L. Y., & Fan, S. Y. (2014). Breathing at a rate of 5.5 breaths per minute with equal inhalation-to-exhalation ratio increases heart rate variability. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 91(3), 206-211. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.12.006>
- Lin, S.-L., Huang, C.-Y., Shiu, S.-P., & Yeh, S.-H. (2015). Effects of Yoga on Stress, Stress Adaption, and Heart Rate Variability Among Mental Health Professionals—A Randomized Controlled Trial. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 12(4), 236-245. <https://doi.org/10.1111/wvn.12097>
- Lindsäter, E., Axelsson, E., Salomonsson, S., Santoft, F., Ljótsson, B., Åkerstedt, T., Lekander, M., & Hedman-Lagerlöf, E. (2019). Cost-Effectiveness of Therapist-Guided Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy for Stress-Related Disorders : Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*, 21(9), e14675. <https://doi.org/10.2196/14675>
- Liston, C., McEwen, B. S., & Casey, B. J. (2009). Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(3), 912-917. <https://doi.org/10.1073/pnas.0807041106>
- Liu, G. F., Lu, K., Mogg, R., Mallick, M., & Mehrotra, D. V. (2009). Should baseline be a covariate or dependent variable in analyses of change from baseline in clinical trials? *Statistics in Medicine*, 28(20), 2509-2530. <https://doi.org/10.1002/sim.3639>
- Logier, R., De Jonckheere, J., & Dassonneville, A. (2004). An efficient

- algorithm for R-R intervals series filtering. *Conference Proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference*, 6, 3937-3940.
<https://doi.org/10.1109/IEMBS.2004.1404100>
- Logier, R., Jeanne, M., De Jonckheere, J., Dassonneville, A., Delecroix, M., & Tavernier, B. (2010). PhysioDoloris : A monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Conference Proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference, 2010*, 1194-1197.
<https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5625971>
- Logier, R., Jeanne, M., Tavernier, B., & De Jonckheere, J. (2006). Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *Conference Proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference*, 1, 4303-4306.
<https://doi.org/10.1109/IEMBS.2006.260494>
- Lopez, C., Antoni, M., Penedo, F., Weiss, D., Cruess, S., Segotas, M.-C., Helder, L., Siegel, S., Klimas, N., & Fletcher, M. A. (2011). A pilot study of cognitive behavioral stress management effects on stress, quality of life, and symptoms in persons with chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 70(4), 328-334.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.11.010>
- Lundberg, U. (2006). Stress, subjective and objective health. *International Journal of Social Welfare*, 15(s1), S41-S48.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2397.2006.00443.x>
- Lutz, A., Slagter, H. A., Dunne, J. D., & Davidson, R. J. (2008). Attention regulation and monitoring in meditation. *Trends in cognitive sciences*, 12(4),

163-169. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2008.01.005>

- Lutz, J., Herwig, U., Opialla, S., Hittmeyer, A., Jäncke, L., Rufer, M., Grosse Holtforth, M., & Brühl, A. B. (2014). Mindfulness and emotion regulation—An fMRI study. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *9*(6), 776-785. <https://doi.org/10.1093/scan/nst043>
- Ly, K. H., Asplund, K., & Andersson, G. (2014). Stress management for middle managers via an acceptance and commitment-based smartphone application : A randomized controlled trial. *Internet Interventions*, *1*(3), 95-101. <https://doi.org/10.1016/j.invent.2014.06.003>
- Ly, K. H., Ly, A.-M., & Andersson, G. (2017). A fully automated conversational agent for promoting mental well-being : A pilot RCT using mixed methods. *Internet Interventions*, *10*, 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.invent.2017.10.002>

M

- MacLeod, C., Koster, E. H. W., & Fox, E. (2009). Whither cognitive bias modification research? Commentary on the special section articles. *Journal of Abnormal Psychology*, *118*(1), 89-99. <https://doi.org/10.1037/a0014878>
- Mak, W. W. S., Chan, A. T. Y., Cheung, E. Y. L., Lin, C. L. Y., & Ngai, K. C. S. (2015a). Enhancing web-based mindfulness training for mental health promotion with the health action process approach : Randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research*, *17*(1), undefined-undefined. <https://doi.org/10.2196/jmir.3746>

- Mak, W. W. S., Chan, A. T. Y., Cheung, E. Y. L., Lin, C. L. Y., & Ngai, K. C. S. (2015b). Enhancing web-based mindfulness training for mental health promotion with the health action process approach : Randomized controlled trial. *Journal of Medical Internet Research*, *17*(1), undefined-undefined. <https://doi.org/10.2196/jmir.3746>
- Malpas, S. C. (2002). Neural influences on cardiovascular variability : Possibilities and pitfalls. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, *282*(1), H6-20. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2002.282.1.H6>
- Manzoni, G. M., Pagnini, F., Castelnuovo, G., & Molinari, E. (2008). Relaxation training for anxiety : A ten-years systematic review with meta-analysis. *BMC Psychiatry*, *8*, 41. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-8-41>
- Marrs, R. W. (1995). A meta-analysis of bibliotherapy studies. *American Journal of Community Psychology*, *23*(6), 843-870. <https://doi.org/10.1007/BF02507018>
- Mativo, P., Anjum, J., Pradhan, C., Sathyaprabha, T. N., Raju, T. R., & Satishchandra, P. (2010). Study of cardiac autonomic function in drug-naïve, newly diagnosed epilepsy patients. *Epileptic Disorders*, *12*(3), 212-216. <https://doi.org/10.1684/epd.2010.0325>
- McCraty, R., Barrios-Choplin, B., Rozman, D., Atkinson, M., & Watkins, A. D. (1998). The impact of a new emotional self-management program on stress, emotions, heart rate variability, DHEA and cortisol. *Integrative Physiological and Behavioral Science: The Official Journal of the Pavlovian Society*, *33*(2), 151-170. <https://doi.org/10.1007/BF02688660>
- McEwen, B. S. (1998). Protective and damaging effects of stress mediators. *The New England Journal of Medicine*, *338*(3), 171-179. <https://doi.org/10.1056/NEJM199801153380307>

- McEwen, B. S. (2000). Allostasis and allostatic load : Implications for neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 22(2), 108-124. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(99\)00129-3](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(99)00129-3)
- McEwen, B. S., Weiss, J. M., & Schwartz, L. S. (1968). Selective retention of corticosterone by limbic structures in rat brain. *Nature*, 220(5170), 911-912. <https://doi.org/10.1038/220911a0>
- McEwen, Bruce S. (2006). Protective and damaging effects of stress mediators : Central role of the brain. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 8(4), 367-381.
- McEwen, Bruce S. (2019). What Is the Confusion With Cortisol? *Chronic Stress*, 3, 2470547019833647. <https://doi.org/10.1177/2470547019833647>
- McEwen, Bruce S., & Akil, H. (2020). Revisiting the Stress Concept : Implications for Affective Disorders. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 40(1), 12-21. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0733-19.2019>
- McEwen, Bruce S., & Gianaros, P. J. (2011). Stress- and allostasis-induced brain plasticity. *Annual Review of Medicine*, 62, 431-445. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-052209-100430>
- McEwen, Bruce S., & Morrison, J. H. (2013). The brain on stress : Vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course. *Neuron*, 79(1), 16-29. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.06.028>
- Mehring, M., Haag, M., Linde, K., Wagenpfeil, S., & Schneider, A. (2016). Effects of a Web-Based Intervention for Stress Reduction in Primary Care : A Cluster Randomized Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*, 18(2). <https://doi.org/10.2196/jmir.4246>
- Meichenbaum, D., & Novaco, R. (1985). Stress inoculation : A preventative

- approach. *Issues in Mental Health Nursing*, 7(1-4), 419-435.
<https://doi.org/10.3109/01612848509009464>
- Meyer, T. J., Miller, M. L., Metzger, R. L., & Borkovec, T. D. (1990). Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behaviour Research and Therapy*, 28(6), 487-495.
[https://doi.org/10.1016/0005-7967\(90\)90135-6](https://doi.org/10.1016/0005-7967(90)90135-6)
- Mikosch, P., Hadrawa, T., Laubreiter, K., Brandl, J., Pilz, J., Stettner, H., & Grimm, G. (2010). Effectiveness of respiratory-sinus-arrhythmia biofeedback on state-anxiety in patients undergoing coronary angiography. *Journal of Advanced Nursing*, 66(5), 1101-1110.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2010.05277.x>
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex « Frontal Lobe » tasks : A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49-100.
<https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>
- Moberg, C., Niles, A., & Beermann, D. (2019). Guided Self-Help Works : Randomized Waitlist Controlled Trial of Pacifica, a Mobile App Integrating Cognitive Behavioral Therapy and Mindfulness for Stress, Anxiety, and Depression. *Journal of Medical Internet Research*, 21(6), e12556. <https://doi.org/10.2196/12556>
- Mogg, K., Philippot, P., & Bradley, B. P. (2004). Selective attention to angry faces in clinical social phobia. *Journal of Abnormal Psychology*, 113(1), 160-165. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.113.1.160>
- Moher, D., Schulz, K. F., & Altman, D. G. (2001). The CONSORT statement : Revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet (London, England)*, 357(9263), 1191-1194.
- Mohr, D. C., Cuijpers, P., & Lehman, K. (2011). Supportive accountability :

- A model for providing human support to enhance adherence to eHealth interventions. *Journal of Medical Internet Research*, 13(1), e30. <https://doi.org/10.2196/jmir.1602>
- Monroe, S. M., Slavich, G. M., & Georgiades, K. (2009). The social environment and life stress in depression. In *Handbook of depression, 2nd ed* (p. 340-360). The Guilford Press.
- Monti, D. A., Kash, K. M., Kunkel, E. J. S., Brainard, G., Wintering, N., Moss, A. S., Rao, H., Zhu, S., & Newberg, A. B. (2012). Changes in cerebral blood flow and anxiety associated with an 8-week mindfulness programme in women with breast cancer. *Stress and Health: Journal of the International Society for the Investigation of Stress*, 28(5), 397-407. <https://doi.org/10.1002/smi.2470>
- Moore, A., & Malinowski, P. (2009). Meditation, mindfulness and cognitive flexibility. *Consciousness and Cognition*, 18(1), 176-186. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2008.12.008>
- Moorey, S., Greer, S., Bliss, J., & Law, M. (1998). A comparison of adjuvant psychological therapy and supportive counselling in patients with cancer. *Psycho-Oncology*, 7(3), 218-228. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1611\(199805/06\)7:3<218::AID-PON308>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1611(199805/06)7:3<218::AID-PON308>3.0.CO;2-D)
- Munafò, M., Patron, E., & Palomba, D. (2016). Improving Managers' Psychophysical Well-Being : Effectiveness of Respiratory Sinus Arrhythmia Biofeedback. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 41(2), 129-139. <https://doi.org/10.1007/s10484-015-9320-y>

N

- Newman, M. G., Szkodny, L. E., Llera, S. J., & Przeworski, A. (2011). A review of technology-assisted self-help and minimal contact therapies for anxiety and depression : Is human contact necessary for therapeutic efficacy? *Clinical Psychology Review, 31*(1), 89-103. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.09.008>
- Nguyen-Feng, V. N., Greer, C. S., & Frazier, P. (2017). Using online interventions to deliver college student mental health resources : Evidence from randomized clinical trials. *Psychological Services, 14*(4), 481-489. <https://doi.org/10.1037/ser0000154>
- Noble, D. J., & Hochman, S. (2019). Hypothesis : Pulmonary Afferent Activity Patterns During Slow, Deep Breathing Contribute to the Neural Induction of Physiological Relaxation. *Frontiers in Physiology, 10*, 1176. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01176>
- Nolan, R. P., Kamath, M. V., Floras, J. S., Stanley, J., Pang, C., Picton, P., & Young, Q. R. (2005). Heart rate variability biofeedback as a behavioral neurocardiac intervention to enhance vagal heart rate control. *American Heart Journal, 149*(6), 1137. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2005.03.015>
- Novak, V., Reeves, A. L., Novak, P., Low, P. A., & Sharbrough, F. W. (1999). Time-frequency mapping of R-R interval during complex partial seizures of temporal lobe origin. *Journal of the Autonomic Nervous System, 77*(2-3), 195-202.

O

- O'Donnell, M. L., Metcalf, O., Watson, L., Phelps, A., & Varker, T. (2018). A Systematic Review of Psychological and Pharmacological Treatments for Adjustment Disorder in Adults. *Journal of Traumatic Stress, 31*(3), 321-331. <https://doi.org/10.1002/jts.22295>
- Ong, L., Linden, W., & Young, S. (2004). Stress management : What is it? *Journal of Psychosomatic Research, 56*(1), 133-137. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(03\)00128-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(03)00128-4)
- Ost, L. G. (1987). Applied relaxation : Description of a coping technique and review of controlled studies. *Behaviour Research and Therapy, 25*(5), 397-409. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(87\)90017-9](https://doi.org/10.1016/0005-7967(87)90017-9)
- Ost, L. G., & Breitholtz, E. (2000). Applied relaxation vs. Cognitive therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Behaviour Research and Therapy, 38*(8), 777-790. [https://doi.org/10.1016/s0005-7967\(99\)00095-9](https://doi.org/10.1016/s0005-7967(99)00095-9)
- Ost, L. G., & Westling, B. E. (1995). Applied relaxation vs cognitive behavior therapy in the treatment of panic disorder. *Behaviour Research and Therapy, 33*(2), 145-158. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(94\)e0026-f](https://doi.org/10.1016/0005-7967(94)e0026-f)
- Otte, C. (2011). Cognitive behavioral therapy in anxiety disorders : Current state of the evidence. *Dialogues in Clinical Neuroscience, 13*(4), 413-421.

P

- Pagnoni, G., & Cekic, M. (2007). Age effects on gray matter volume and attentional performance in Zen meditation. *Neurobiology of Aging,*

- 28(10), 1623-1627.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.06.008>
- Park, Y.-J., & Park, Y.-B. (2012). Clinical utility of paced breathing as a concentration meditation practice. *Complementary Therapies in Medicine*, 20(6), 393-399. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2012.07.008>
- Partala, T., & Surakka, V. (2003). Pupil size variation as an indication of affective processing. *International Journal of Human-Computer Studies*, 59(1-2), 185-198. [https://doi.org/10.1016/S1071-5819\(03\)00017-X](https://doi.org/10.1016/S1071-5819(03)00017-X)
- Pascoe, M. C., Thompson, D. R., & Ski, C. F. (2017). Yoga, mindfulness-based stress reduction and stress-related physiological measures : A meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*, 86, 152-168. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.08.008>
- Patron, E., Messerotti Benvenuti, S., Favretto, G., Valfrè, C., Bonfà, C., Gasparotto, R., & Palomba, D. (2013). Biofeedback assisted control of respiratory sinus arrhythmia as a biobehavioral intervention for depressive symptoms in patients after cardiac surgery : A preliminary study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 38(1), 1-9. <https://doi.org/10.1007/s10484-012-9202-5>
- Paul, M., & Garg, K. (2012). The effect of heart rate variability biofeedback on performance psychology of basketball players. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 37(2), 131-144. <https://doi.org/10.1007/s10484-012-9185-2>
- Pedersen, A., Zachariae, R., & Bovbjerg, D. H. (2010). Influence of psychological stress on upper respiratory infection—A meta-analysis of prospective studies. *Psychosomatic Medicine*, 72(8), 823-832. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181f1d003>
- Peng, C.-K., Henry, I. C., Mietus, J. E., Hausdorff, J. M., Khalsa, G., Benson, H., & Goldberger, A. L. (2004). Heart rate dynamics during three

- forms of meditation. *International Journal of Cardiology*, 95(1), 19-27.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2003.02.006>
- Pereira, D. B., Antoni, M. H., Danielson, A., Simon, T., Efantis-Potter, J., Carver, C. S., Durán, R. E. F., Ironson, G., Klimas, N., Fletcher, M. A., & O'Sullivan, M. J. (2003). Stress as a predictor of symptomatic genital herpes virus recurrence in women with human immunodeficiency virus. *Journal of Psychosomatic Research*, 54(3), 237-244. [https://doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00494-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00494-4)
- Persson Asplund, R., Dagöö, J., Fjellström, I., Niemi, L., Hansson, K., Zeraati, F., Ziuzina, M., Geraedts, A., Ljótsson, B., Carlbring, P., & Andersson, G. (2018). Internet-based stress management for distressed managers : Results from a randomised controlled trial. *Occupational and Environmental Medicine*, 75(2), 105-113.
<https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104458>
- Philippot, P. (2011). *Émotion et psychothérapie*.
- Philippot, P., Baeyens, C., & Douilliez, C. (2006). Specifying emotional information : Regulation of emotional intensity via executive processes. *Emotion (Washington, D.C.)*, 6(4), 560-571.
<https://doi.org/10.1037/1528-3542.6.4.560>
- Pishyar, R., Harris, L. M., & Menzies, R. G. (2004). Attentional bias for words and faces in social anxiety. *Anxiety, Stress & Coping: An International Journal*, 17(1), 23-36.
<https://doi.org/10.1080/10615800310001601458>
- Pitzalis, M. V., Mastropasqua, F., Massari, F., Passantino, A., Colombo, R., Mannarini, A., Forleo, C., & Rizzon, P. (1998). Effect of respiratory rate on the relationships between RR interval and systolic blood pressure fluctuations : A frequency-dependent phenomenon. *Cardiovascular Research*, 38(2), 332-339.
[https://doi.org/10.1016/s0008-6363\(98\)00029-7](https://doi.org/10.1016/s0008-6363(98)00029-7)

- Porges, S. W. (2009). The polyvagal theory : New insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 76 Suppl 2, S86-90. <https://doi.org/10.3949/ccjm.76.s2.17>
- Powell, S., & McCone, D. (2004). Treatment of adjustment disorder with anxiety : A September 11, 2001, case study with a 1-year follow-up. *Cognitive and Behavioral Practice*, 11(3), 331-336. [https://doi.org/10.1016/S1077-7229\(04\)80047-6](https://doi.org/10.1016/S1077-7229(04)80047-6)
- Pretzer, J. L., Beck, A. T., & Newman, C. F. (2002). Stress and stress management : A cognitive view. In *Clinical advances in cognitive psychotherapy : Theory and Application* (p. 345-360). Springer Publishing Co.
- Proudfoot, J., Clarke, J., Birch, M.-R., Whitton, A. E., Parker, G., Manicavasagar, V., Harrison, V., Christensen, H., & Hadzi-Pavlovic, D. (2013). Impact of a mobile phone and web program on symptom and functional outcomes for people with mild-to-moderate depression, anxiety and stress : A randomised controlled trial. *BMC Psychiatry*, 13, 312. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-13-312>

R

- Radaelli, A., Raco, R., Perfetti, P., Viola, A., Azzellino, A., Signorini, M. G., & Ferrari, A. U. (2004). Effects of slow, controlled breathing on baroreceptor control of heart rate and blood pressure in healthy men. *Journal of Hypertension*, 22(7), 1361-1370. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000125446.28861.51>

- Rådmark, L., Sidorchuk, A., Osika, W., & Niemi, M. (2019). A Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Mindfulness Based Interventions on Heart Rate Variability and Inflammatory Markers. *Journal of Clinical Medicine*, 8(10). <https://doi.org/10.3390/jcm8101638>
- Rainforth, M. V., Schneider, R. H., Nidich, S. I., Gaylord-King, C., Salerno, J. W., & Anderson, J. W. (2007). Stress Reduction Programs in Patients with Elevated Blood Pressure : A Systematic Review and Meta-analysis. *Current hypertension reports*, 9(6), 520-528.
- Räsänen, P., Lappalainen, P., Muotka, J., Tolvanen, A., & Lappalainen, R. (2016). An online guided ACT intervention for enhancing the psychological wellbeing of university students : A randomized controlled clinical trial. *Behaviour Research and Therapy*, 78, 30-42. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2016.01.001>
- Rathbone, A. L., & Prescott, J. (2017). The Use of Mobile Apps and SMS Messaging as Physical and Mental Health Interventions : Systematic Review. *Journal of Medical Internet Research*, 19(8), e295. <https://doi.org/10.2196/jmir.7740>
- Reiner, R. (2008). Integrating a portable biofeedback device into clinical practice for patients with anxiety disorders : Results of a pilot study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 33(1), 55-61. <https://doi.org/10.1007/s10484-007-9046-6>
- Richard S. Lazarus, & Susan Folkman. (1984). *Stress, Appraisal, and Coping*. Springer Publishing Company.
- Richardson, K. M., & Rothstein, H. R. (2008). Effects of occupational stress management intervention programs : A meta-analysis. *Journal of Occupational Health Psychology*, 13(1), 69-93. <https://doi.org/10.1037/1076-8998.13.1.69>
- Rommel, D., Nandrino, J.-L., De Jonckheere, J., Swierczek, M., Dodin, V., & Logier, R. (2015). Maintenance of parasympathetic inhibition

- following emotional induction in patients with restrictive type anorexia nervosa. *Psychiatry Research*, 225(3), 651-657.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.030>
- Rose, R. D., Buckey, J. C., Zbozinek, T. D., Motivala, S. J., Glenn, D. E., Cartreine, J. A., & Craske, M. G. (2013). A randomized controlled trial of a self-guided, multimedia, stress management and resilience training program. *Behaviour Research and Therapy*, 51(2), 106-112.
<https://doi.org/10.1016/j.brat.2012.11.003>
- Rubin, D. B. (1989). Rubin, Donald B. : Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys. John Wiley & Sons, Chichester – New York – Brisbane – Toronto – Singapore 1987, xxx, 258 S., 6 Abb., £ 30.25, ISSN 0271-6232. *Biometrical Journal*, 31(1), 131-132.
<https://doi.org/10.1002/bimj.4710310118>
- Rusinek, S., Servant, D., Graziani, P., & Hautekeete, M. (1999). [Is there an interpretational bias for childhood events in anxious adult patients?]. *L'Encephale*, 25(4), 358-363.
- Russell, L., Ugalde, A., Milne, D., Krishnasamy, M., O Seung Chul, E., Austin, D. W., Chambers, R., Orellana, L., & Livingston, P. M. (2018). Feasibility of an online mindfulness-based program for patients with melanoma : Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 19(1), 223. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2575-x>
- Russell, L., Ugalde, A., Orellana, L., Milne, D., Krishnasamy, M., Chambers, R., Austin, D. W., & Livingston, P. M. (2019). A pilot randomised controlled trial of an online mindfulness-based program for people diagnosed with melanoma. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 27(7), 2735-2746.
<https://doi.org/10.1007/s00520-018-4574-6>
- Ruwaard, J., Lange, A., Bouwman, M., Broeksteeg, J., & Schrieken, B. (2007). E-mailed standardized cognitive behavioural treatment of work-

related stress : A randomized controlled trial. *Cognitive Behaviour Therapy*, 36(3), 179-192.
<https://doi.org/10.1080/16506070701381863>

S

- Saleh, D., Camart, N., Sbeira, F., & Romo, L. (2018). Can we learn to manage stress? A randomized controlled trial carried out on university students. *PLoS ONE*, 13(9).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200997>
- Sato, Y., Saito, N., Utsumi, A., Aizawa, E., Shoji, T., Izumiyama, M., Mushiake, H., Hongo, M., & Fukudo, S. (2013). Neural basis of impaired cognitive flexibility in patients with anorexia nervosa. *PloS One*, 8(5), e61108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061108>
- Sawyer, N. T., & Escayg, A. (2010). Stress and epilepsy : Multiple models, multiple outcomes. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 27(6), 445-452.
<https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3181fe0573>
- Selye, H. (1936). A Syndrome produced by Diverse Nocuous Agents. *Nature*, 138(3479), 32-32. <https://doi.org/10.1038/138032a0>
- Servant, D. (2012). *Gestion du stress et de l'anxiété* | Elsevier Masson.
<https://www.elsevier-masson.fr/gestion-du-stress-et-de-lanxiete-9782294713125.html>
- Servant, D., Rougegrez, L., Barasino, O., Demarty, A.-L., Duhamel, A., & Vaiva, G. (2016). [Interest of computer-based cognitive behavioral stress management. Feasability of the Seren@ctif program]. *L'Encephale*, 42(5), 415-420.

<https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.03.010>

- Servant, Dominique, Leterme, A.-C., Barasino, O., Rougegrez, L., Duhamel, A., & Vaiva, G. (2017). Efficacy of Seren@ctif, a Computer-Based Stress Management Program for Patients With Adjustment Disorder With Anxiety : Protocol for a Controlled Trial. *JMIR Research Protocols*, 6(10), e190. <https://doi.org/10.2196/resprot.7976>
- Shapiro, S. L., Carlson, L. E., Astin, J. A., & Freedman, B. (2006). Mechanisms of mindfulness. *Journal of Clinical Psychology*, 62(3), 373-386. <https://doi.org/10.1002/jclp.20237>
- Sharma, M., & Rush, S. E. (2014). Mindfulness-based stress reduction as a stress management intervention for healthy individuals : A systematic review. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 19(4), 271-286. <https://doi.org/10.1177/2156587214543143>
- Sharma, V., Sood, A., Prasad, K., Loehrer, L., Schroeder, D., & Brent, B. (2014). Bibliotherapy to decrease stress and anxiety and increase resilience and mindfulness : A pilot trial. *Explore (New York, N.Y.)*, 10(4), 248-252. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2014.04.002>
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., & Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) : The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.
- Sherlin, L., Muench, F., & Wyckoff, S. (2010). Respiratory sinus arrhythmia feedback in a stressed population exposed to a brief stressor demonstrated by quantitative EEG and sLORETA. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 35(3), 219-228. <https://doi.org/10.1007/s10484-010-9132-z>
- Shore, J. H. (2013). Telepsychiatry : Videoconferencing in the delivery of

- psychiatric care. *The American Journal of Psychiatry*, 170(3), 256-262.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12081064>
- Sin, P. Y. W., Galletly, D. C., & Tzeng, Y. C. (2010). Influence of breathing frequency on the pattern of respiratory sinus arrhythmia and blood pressure : Old questions revisited. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, 298(5), H1588-1599.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00036.2010>
- Sinha, R., & Jastreboff, A. M. (2013). Stress as a common risk factor for obesity and addiction. *Biological Psychiatry*, 73(9), 827-835.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.032>
- Slavich, G. M., & Irwin, M. R. (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder : A social signal transduction theory of depression. *Psychological Bulletin*, 140(3), 774-815.
<https://doi.org/10.1037/a0035302>
- Spencer-Segal, J. L., & Akil, H. (2019). Glucocorticoids and resilience. *Hormones and Behavior*, 111, 131-134.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.11.005>
- Sperduti, M., Martinelli, P., & Piolino, P. (2012). A neurocognitive model of meditation based on activation likelihood estimation (ALE) meta-analysis. *Consciousness and Cognition*, 21(1), 269-276.
<https://doi.org/10.1016/j.concog.2011.09.019>
- Spielberger C. Consulting Psychologist Press; Palo Alto: 1983. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (Form Y) Self-Evaluation Questionnaire.
- Stächele, T., Domes, G., Wekenborg, M., Penz, M., Kirschbaum, C., & Heinrichs, M. (2020). Effects of a 6-Week Internet-Based Stress Management Program on Perceived Stress, Subjective Coping Skills, and Sleep Quality. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 463.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00463>

- Stark, R., Schienle, A., Walter, B., & Vaitl, D. (2000). Effects of paced respiration on heart period and heart period variability. *Psychophysiology*, 37(3), 302-309. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.3730302>
- Step toe, A. (1991). Invited review : The links between stress and illness. *Journal of Psychosomatic Research*, 35(6), 633-644. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(91\)90113-3](https://doi.org/10.1016/0022-3999(91)90113-3)
- Step toe, A., & Kivimäki, M. (2013a). Stress and cardiovascular disease : An update on current knowledge. *Annual Review of Public Health*, 34, 337-354. <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114452>
- Step toe, A., & Marmot, M. (2005). Impaired cardiovascular recovery following stress predicts 3-year increases in blood pressure. *Journal of Hypertension*, 23(3), 529-536. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000160208.66405.a8>
- Stetz, M. C., Bouchard, S., Wiederhold, B. K., Riva, G., & Folen, R. A. (2009). The receptiveness of stress management techniques by military personnel. *Studies in Health Technology and Informatics*, 144, 125-127.
- Stetz, M. C., Kaloi-Chen, J. Y., Turner, D. D., Bouchard, S., Riva, G., & Wiederhold, B. K. (2011). The effectiveness of technology-enhanced relaxation techniques for military medical warriors. *Military Medicine*, 176(9), 1065-1070. <https://doi.org/10.7205/milmed-d-10-00393>
- Stratton, E., Lampit, A., Choi, I., Calvo, R. A., Harvey, S. B., & Glozier, N. (2017). Effectiveness of eHealth interventions for reducing mental health conditions in employees : A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 12(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189904>
- Stubbings, D. R., Rees, C. S., Roberts, L. D., & Kane, R. T. (2013a). Comparing In-Person to Videoconference-Based Cognitive Behavioral Therapy for Mood and Anxiety Disorders : Randomized

Controlled Trial. *Journal of Medical Internet Research*, 15(11).
<https://doi.org/10.2196/jmir.2564>

Sutarto, A. P., Wahab, M. N. A., & Zin, N. M. (2012). Resonant breathing biofeedback training for stress reduction among manufacturing operators. *International Journal of Occupational Safety and Ergonomics: JOSE*, 18(4), 549-561. <https://doi.org/10.1080/10803548.2012.11076959>

T

Tan, G., Dao, T. K., Farmer, L., Sutherland, R. J., & Gevirtz, R. (2011). Heart rate variability (HRV) and posttraumatic stress disorder (PTSD) : A pilot study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 36(1), 27-35.
<https://doi.org/10.1007/s10484-010-9141-y>

Tang, Y.-Y., Hölzel, B. K., & Posner, M. I. (2015). The neuroscience of mindfulness meditation. *Nature Reviews. Neuroscience*, 16(4), 213-225.
<https://doi.org/10.1038/nrn3916>

Tang, Y.-Y., Lu, Q., Fan, M., Yang, Y., & Posner, M. I. (2012). Mechanisms of white matter changes induced by meditation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(26), 10570-10574. <https://doi.org/10.1073/pnas.1207817109>

Tang, Y.-Y., Ma, Y., Fan, Y., Feng, H., Wang, J., Feng, S., Lu, Q., Hu, B., Lin, Y., Li, J., Zhang, Y., Wang, Y., Zhou, L., & Fan, M. (2009). Central and autonomic nervous system interaction is altered by short-term meditation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(22), 8865-8870.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0904031106>

- Tang, Y.-Y., & Posner, M. I. (2014). Training brain networks and states. *Trends in Cognitive Sciences*, *18*(7), 345-350. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.04.002>
- Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society, 1996. (1996). Heart rate variability : Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*, *93*(5), 1043-1065.
- Taylor, V. A., Grant, J., Daneault, V., Scavone, G., Breton, E., Roffe-Vidal, S., Courtemanche, J., Lavarenne, A. S., & Beauregard, M. (2011). Impact of mindfulness on the neural responses to emotional pictures in experienced and beginner meditators. *NeuroImage*, *57*(4), 1524-1533. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.001>
- Tchanturia, K., Davies, H., Roberts, M., Harrison, A., Nakazato, M., Schmidt, U., Treasure, J., & Morris, R. (2012). Poor Cognitive Flexibility in Eating Disorders : Examining the Evidence using the Wisconsin Card Sorting Task. *PLoS ONE*, *7*(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028331>
- Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of Affective Disorders*, *61*(3), 201-216. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(00\)00338-4](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(00)00338-4)
- Titov, N., Hadjistavropoulos, H. D., Nielssen, O., Mohr, D. C., Andersson, G., & Dear, B. F. (2019). From Research to Practice : Ten Lessons in Delivering Digital Mental Health Services. *Journal of Clinical Medicine*, *8*(8). <https://doi.org/10.3390/jcm8081239>
- Turner, L., Linden, W., van der Wal, R., & Schamberger, W. (1995). Stress management for patients with heart disease : A pilot study. *Heart & Lung: The Journal of Critical Care*, *24*(2), 145-153. [https://doi.org/10.1016/s0147-9563\(05\)80009-3](https://doi.org/10.1016/s0147-9563(05)80009-3)

Turner, R. J., Wheaton, B., & Lloyd, D. A. (1995). The Epidemiology of Social Stress. *American Sociological Review*, 60(1), 104-125. JSTOR. <https://doi.org/10.2307/2096348>

U

Umanodan, R., Shimazu, A., Minami, M., & Kawakami, N. (2014). Effects of computer-based stress management training on psychological well-being and work performance in japanese employees : A cluster randomized controlled trial. *Industrial Health*, 52(6), 480-491. <https://doi.org/10.2486/indhealth.2013-0209>

Urech, C., Grossert, A., Alder, J., Scherer, S., Handschin, B., Kasenda, B., Borislavova, B., Degen, S., Erb, J., Faessler, A., Gattlen, L., Schibli, S., Werndli, C., Gaab, J., Berger, T., Zumbunn, T., & Hess, V. (2018). Web-Based Stress Management for Newly Diagnosed Patients With Cancer (STREAM) : A Randomized, Wait-List Controlled Intervention Study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 36(8), 780-788. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.8491>

V

Van Diest, I., Verstappen, K., Aubert, A. E., Widjaja, D., Vansteenwegen, D., & Vlemincx, E. (2014). Inhalation/Exhalation ratio modulates the

- effect of slow breathing on heart rate variability and relaxation. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 39(3-4), 171-180.
<https://doi.org/10.1007/s10484-014-9253-x>
- van Praag, H. M. (2004). Can stress cause depression? *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 28(5), 891-907.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.05.031>
- Vaschillo, E. G., Vaschillo, B., & Lehrer, P. M. (2006). Characteristics of Resonance in Heart Rate Variability Stimulated by Biofeedback. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 31(2), 129-142.
<https://doi.org/10.1007/s10484-006-9009-3>
- Verdonk, C., Trousselard, M., Canini, F., Vialatte, F., & Ramdani, C. (2020). Toward a Refined Mindfulness Model Related to Consciousness and Based on Event-Related Potentials. *Perspectives on Psychological Science: A Journal of the Association for Psychological Science*, 15(4), 1095-1112.
<https://doi.org/10.1177/1745691620906444>
- Vidigal, G. A. de P., Tavares, B. S., Garner, D. M., Porto, A. A., Carlos de Abreu, L., Ferreira, C., & Valenti, V. E. (2016). Slow breathing influences cardiac autonomic responses to postural maneuver : Slow breathing and HRV. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 23, 14-20. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2015.11.005>
- Vincent, J. L., Kahn, I., Snyder, A. Z., Raichle, M. E., & Buckner, R. L. (2008). Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, 100(6), 3328-3342.
<https://doi.org/10.1152/jn.90355.2008>

W

- Weise, C., Kaiser, G., Janda, C., Kues, J. N., Andersson, G., Strahler, J., & Kleinstäuber, M. (2019). Internet-Based Cognitive-Behavioural Intervention for Women with Premenstrual Dysphoric Disorder : A Randomized Controlled Trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, *88*(1), 16-29. <https://doi.org/10.1159/000496237>
- Wells, R., Outhred, T., Heathers, J. A. J., Quintana, D. S., & Kemp, A. H. (2012). Matter over mind : A randomised-controlled trial of single-session biofeedback training on performance anxiety and heart rate variability in musicians. *PloS One*, *7*(10), e46597. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046597>
- Wentzel, J., van der Vaart, R., Bohlmeijer, E. T., & van Gemert-Pijnen, J. E. W. C. (2016). Mixing Online and Face-to-Face Therapy : How to Benefit From Blended Care in Mental Health Care. *JMIR Mental Health*, *3*(1). <https://doi.org/10.2196/mental.4534>

X

- Xiong, G. L., & Doraiswamy, P. M. (2009). Does meditation enhance cognition and brain plasticity? *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1172*, 63-69. <https://doi.org/10.1196/annals.1393.002>

Y

- Yackle, K., Schwarz, L. A., Kam, K., Sorokin, J. M., Huguenard, J. R., Feldman, J. L., Luo, L., & Krasnow, M. A. (2017). Breathing control center neurons that promote arousal in mice. *Science (New York, N.Y.)*, *355*(6332), 1411-1415. <https://doi.org/10.1126/science.aai7984>
- Yan, C., Luo, Z., Li, W., Li, X., Dallmann, R., Kurihara, H., Li, Y.-F., & He, R.-R. (2020). Disturbed Yin–Yang balance : Stress increases the susceptibility to primary and recurrent infections of herpes simplex virus type 1. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, *10*(3), 383-398. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2019.06.005>
- Yau, Y. H. C., & Potenza, M. N. (2013). Stress and eating behaviors. *Minerva Endocrinologica*, *38*(3), 255-267.
- Yu, X., Fumoto, M., Nakatani, Y., Sekiyama, T., Kikuchi, H., Seki, Y., Sato-Suzuki, I., & Arita, H. (2011). Activation of the anterior prefrontal cortex and serotonergic system is associated with improvements in mood and EEG changes induced by Zen meditation practice in novices. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, *80*(2), 103-111. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.02.004>
- Yuen, A. W. C., & Sander, J. W. (2010). Can slow breathing exercises improve seizure control in people with refractory epilepsy? A hypothesis. *Epilepsy & Behavior*, *18*(4), 331-334. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.05.019>

Z

- Zaccaro, A., Piarulli, A., Laurino, M., Garbella, E., Menicucci, D., Neri, B., & Gemignani, A. (2018). How Breath-Control Can Change Your Life : A Systematic Review on Psycho-Physiological Correlates of Slow Breathing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 353. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00353>
- Zagorscak, P., Heinrich, M., Sommer, D., Wagner, B., & Knaevelsrud, C. (2018). Benefits of Individualized Feedback in Internet-Based Interventions for Depression : A Randomized Controlled Trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87(1), 32-45. <https://doi.org/10.1159/000481515>
- Zarski, A.-C., Lehr, D., Berking, M., Riper, H., Cuijpers, P., & Ebert, D. D. (2016). Adherence to Internet-Based Mobile-Supported Stress Management : A Pooled Analysis of Individual Participant Data From Three Randomized Controlled Trials. *Journal of Medical Internet Research*, 18(6). <https://doi.org/10.2196/jmir.4493>
- Zelano, C., Jiang, H., Zhou, G., Arora, N., Schuele, S., Rosenow, J., & Gottfried, J. A. (2016). Nasal Respiration Entrain Human Limbic Oscillations and Modulates Cognitive Function. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(49), 12448-12467. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2586-16.2016>
- Zetterqvist, K., Maanmies, J., Ström, L., & Andersson, G. (2003). Randomized controlled trial of internet-based stress management. *Cognitive Behaviour Therapy*, 32(3), 151-160. <https://doi.org/10.1080/16506070302316>
- Zhang, P. Z., Tapp, W. N., Reisman, S. S., & Natelson, B. H. (1997). Respiration response curve analysis of heart rate variability. *IEEE*

- Transactions on Biomedical Engineering*, 44(4), 321-325.
<https://doi.org/10.1109/10.563302>
- Zhu, B., Hedman, A., Feng, S., Li, H., & Osika, W. (2017). Designing, Prototyping and Evaluating Digital Mindfulness Applications : A Case Study of Mindful Breathing for Stress Reduction. *Journal of Medical Internet Research*, 19(6), e197. <https://doi.org/10.2196/jmir.6955>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361-370.
- Zou, L., Sasaki, J. E., Wei, G.-X., Huang, T., Yeung, A. S., Neto, O. B., Chen, K. W., & Hui, S. S.-C. (2018). Effects of Mind-Body Exercises (Tai Chi/Yoga) on Heart Rate Variability Parameters and Perceived Stress : A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Medicine*, 7(11). <https://doi.org/10.3390/jcm7110404>
- Zucker, T. L., Samuelson, K. W., Muench, F., Greenberg, M. A., & Gevirtz, R. N. (2009). The effects of respiratory sinus arrhythmia biofeedback on heart rate variability and posttraumatic stress disorder symptoms : A pilot study. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 34(2), 135-143. <https://doi.org/10.1007/s10484-009-9085-2>

Annexes

New heart rate variability biofeedback based on vagal activation: Preliminary



report



A.C. Leterme 1,2 , D. Servant 1,2 , Julien De Jonckheere 3, Régis Logier 3, G. Vaiva 1,2

1 Univ. Lille CNRS UMR 9193, SCALab - Sciences Cognitives et Sciences Affectives F-59000, Lille University Hospital, Lille, France.

2 Stress and Anxiety Unit, Department of Psychiatry, Lille University Hospital, Lille, France.

3 Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, CIC1403 - Centre d'Investigation Clinique, F-59000 Lille, France.

Background and Aim. Heart rate variability biofeedback (HRV-BFB) involves slow-paced breathing, approximately 6 breaths per minute, which has the effect of maximizing low-frequency heart rate oscillations and exercising the baroreflex. This method may be called low-frequency biofeedback (LF-BFB). Real-time monitoring of vagal activation or parasympathetic nervous system (PNS) activity seems relevant because its measurement can be considered an index associated with stress. Whereas LF-BFB combines the visual tracking of a respiratory sinus arrhythmia curve with a slow-paced breathing technique, we propose a potential new complementary biofeedback that couples the visual tracking of vagal activation in real time (the High Frequency Variability Index, HFVI), with the mindful breathing (MB) technique. We call it high-frequency biofeedback (HF-BFB). The purpose of this preliminary report was to describe this novel intervention and to present initial data on patients with anxiety and depressive disorder.

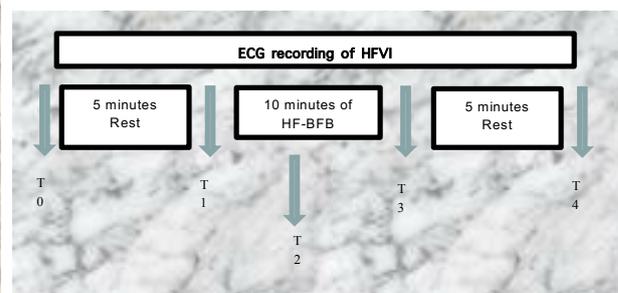
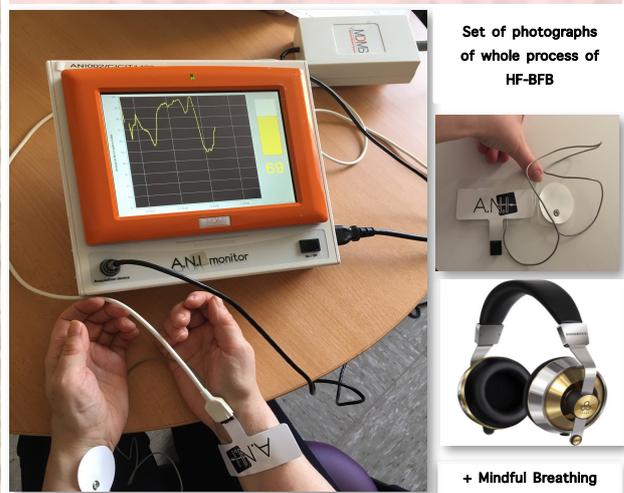
Method. Five patients, 4 men and 1 woman, aged 34 to 59 years old, with stable treatment for at least 3 months, were recruited from the stress and anxiety clinic of Lille University Hospital. They suffered from various anxiety and depressive disorders, such as posttraumatic stress disorder, panic disorder, somatization disorder and major depressive disorder. For each session of HF-BFB, the subject sits on a chair and is fitted with two ECG sensors, one on each wrist, surrounded by a snug elastic strap to prevent signal loss during the exercise. These sensors are connected to the monitoring interface for HF-BFB. The screen of the device faces the subject to allow him to visualize the evolution of his parasympathetic activation. The participant is instructed to follow visually the evolution of the yellow curve, the bar graph and the corresponding number from 0 to 100 and to try to maximize the HFVI score, while he performs an exercise of mindful breathing lasting 10 minutes, whose instructions are given on an audio recording. Instantaneous HFVI was recorded just before the onset of the exercise (T1) five minutes after the onset of the exercise (T2), ten minutes after the onset of the exercise (T3), and five minutes after the end of the exercise (T4). Figure below represents the experimental design.

Results. A stimulation of the vagus nerve during HF-BFB for all subjects is highlighted. Indeed, a significant increase from 53 % to 97 % (on a scale of 0 % to 100 %) of parasympathetic activation occurred during this new process. Moreover, even if it was not significant, probably because of the small size of the sample, the parasympathetic activation remained at a higher level five minutes after the end of the exercise (68 %) than before the exercise (53 %). Finally, patients reported that this visual feedback of the vagal activation guided them in the practice of this meditation technique, insofar as the variations in the score of parasympathetic activation were related to the degree of involvement in the task, a higher score being associated with attention focused on breathing.

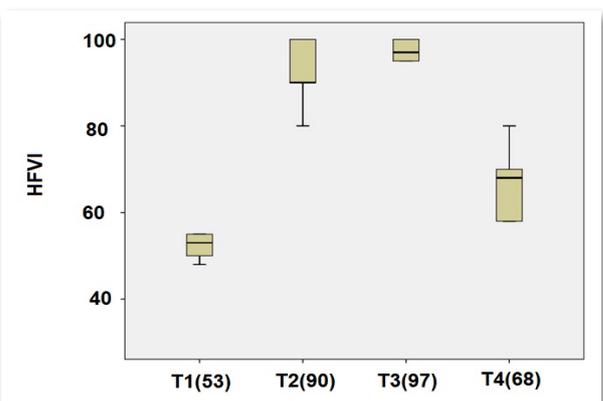
Discussion. These first data support a promising new approach to noninvasively stimulate the vagus nerve and to maintain this effect over time. It could also be a guide allowing to learn more efficiently some stress-reduction techniques requiring a respiratory rate equal to or greater than 9 cycles/minute. This new method could be a complementary approach to LF-BFB, which would diversify the behavioral techniques associated with biofeedback. Controlled studies in well-defined population are needed.

References. Lehrer, P. M., Vaschillo, E., Vaschillo, B., Lu, S.-E., Eckberg, D. L., Edelberg, R., ... Hamer, R. M. (2003). Heart rate variability biofeedback increases baroreflex gain and peak expiratory flow. *Psychosomatic Medicine*, 65(5), 796-805.
Logier, R., Jeanne, M., De Jonckheere, J., Dassonneville, A., Delecroix, M., & Tavernier, B. (2010). PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia / nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. *Conference Proceedings: ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference, 2010*, 1194-1197. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.2010.5625971>

A promising new method to stimulate the vagus nerve in a non-invasive way has been developed. This method could be a visual guide allowing to optimize the learning of meditation techniques. Biofeedback based on vagal activation could be a complementary approach to the already known respiratory sinus arrhythmia biofeedback.



Objectification of vagal stimulation for 5 patients during HF-BFB



Logistique des études

Labellisé en janvier 2008 par l'INSERM et la DHOS, le Centre d'investigation Clinique et d'Innovations Technologiques (CIC-IT) est une unité fonctionnelle du CHRU de Lille. Il possède une compétence spécifique nationale sur la thématique « biocapteurs et e-santé » concernant l'innovation et les usages. Il constitue une structure entièrement dédiée à la réalisation de projets de recherches cliniques impliquant des innovations technologiques, institutionnels ou industriels, en collaboration avec le CIC Plurithématique. Le CIC-IT de Lille réunit deux équipes spécialisées dans le domaine : l'équipe « Biocapteurs et Instrumentation » spécialisée dans le développement de technologies nouvelles dans le domaine de l'acquisition et du traitement des signaux physiologiques, le laboratoire EVALAB, spécialisé dans l'Utilisabilité des applications technologiques en Médecine.

Le CIC-IT a pour ambition d'agir sur 4 axes :

- (1) Favoriser le développement de technologies innovantes dans le domaine des « Biocapteurs et e-santé », intégrant les Technologies de l'Information et de la Communication, les capteurs, allant de l'« informatique embarquée » à l'« intelligence ambiante ».
- (2) Proposer un cadre méthodologique rigoureux pour l'évaluation de ces technologies innovantes intégrant capteurs, informatique et réseaux.
- (3) Développer et généraliser l'analyse de l'utilisabilité et de l'acceptabilité des innovations grâce au laboratoire EVALAB.
- (4) Faciliter les collaborations industrielles et l'émergence de nouvelles entreprises dans ce domaine.

Le CIC-IT bénéficie des infrastructures du CHRU de Lille, il est installé à l'institut Hippocrate du CHRU de Lille qui regroupe des bureaux, des salles de réunion, un laboratoire d'informatique et un laboratoire d'électronique et de petite mécanique.