



L'utilisation de la stimulation cérébrale non-invasive pour réduire les symptômes de stress post-traumatique chez les militaires

Thèse

Jean Levasseur-Moreau

Doctorat en médecine expérimentale
Philosophae doctor (Ph. D.)

Québec, Canada

©Jean Levasseur-Moreau, 2018

L'utilisation de la stimulation cérébrale non-invasive pour réduire les symptômes de stress post-traumatique chez les militaires

Thèse

Jean Levasseur-Moreau

Sous la direction de :

Shirley Fecteau, directrice de recherche

Jean-Martin Beaulieu, codirecteur de recherche

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction

Le trouble de stress post-traumatique (PTSD) est une condition psychiatrique sévère pouvant atteindre 8% de la population générale et 30% de la population militaire. Malgré l'existence de plusieurs traitements tels que la psychothérapie et la pharmacothérapie, les taux de rémission demeurent sous les 50%. Il est donc crucial de développer de nouveaux traitements. Des études de validation de concept utilisant la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) ont rapporté des résultats prometteurs chez des patients avec PTSD. La stimulation dite *intermittent theta burst* (iTBS) est un nouveau paradigme de rTMS qui pourrait s'avérer plus efficace que la rTMS conventionnelle entre autres en raison de ses effets plus durables.

Objectifs et hypothèses

Notre objectif était d'approfondir les connaissances sur les effets de la iTBS chez des patients avec PTSD. Pour ce faire, nous avons testé les effets de la iTBS sur des variables cliniques, cognitives et neurobiologiques chez des militaires avec PTSD. Notre hypothèse était que la iTBS active, comparativement à la iTBS placebo, en modulant des aspects neurobiologiques pertinents au PTSD, entraînerait également une diminution des symptômes associés à cette pathologie ainsi qu'une amélioration au niveau cognitif.

Méthodologie

Nous avons mené une étude randomisée en double aveugle et contrôlée par condition placebo, testant les effets de 5 jours consécutifs de iTBS, à raison d'une session par jour, administrée au même moment de la journée (entre 7h00 et 10h00) active ou placebo au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral droit chez 28 patients militaires avec PTSD. Les mesures cliniques

consistaient en des échelles standardisées auto-rapportées mesurant 1- les symptômes de PTSD ; 2- les symptômes d'anxiété ; 3- les symptômes de dépression ; et 4- la qualité de vie. Les mesures cognitives consistaient en deux tâches attentionnelles (*Dot probe* et *Rapid serial visual presentation*) évaluant le biais attentionnel envers des stimuli exprimant de la colère. Les mesures neurobiologiques consistaient en 1- la connectivité fonctionnelle telle que mesurée par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ; 2- les métabolites (NAA et GABA) tels que mesurés via spectroscopie par résonance magnétique ; et 3- le cortisol tel que mesuré à partir d'échantillons salivaires. Toutes ces mesures étaient prises avant et après la iTBS. Les mesures cliniques et de cortisol salivaire étaient également prises en suivi, soit 1 mois après la dernière session de la iTBS.

Résultats

La iTBS s'est avérée sécuritaire et bien tolérée par les patients avec PTSD. Nous n'avons rapporté aucune différence statistiquement significative quant aux symptômes de PTSD, de dépression et d'anxiété entre le groupe ayant reçu la iTBS active et le groupe ayant reçu la iTBS placebo. Nous avons toutefois rapporté une diminution significative de la sévérité des symptômes au fil du temps pour ces trois échelles cliniques chez nos deux groupes de iTBS. Nous avons rapporté une différence significative au niveau de la qualité de vie entre les deux groupes à différents moments pour chacun des groupes par rapport au temps de mesure. Nous n'avons rapporté aucun effet de la iTBS sur le biais attentionnel. Une augmentation significative de la connectivité entre le DLPFC droit et le mPFC ainsi que le noyau caudé a été observée chez les patients ayant reçu la iTBS active comparativement à ceux ayant reçu la iTBS placebo. En raison de la mauvaise qualité des données de spectroscopie, nous n'avons pas procédé aux analyses statistiques. Les patients ayant reçu la iTBS active présentaient une augmentation du niveau de cortisol salivaire comparativement aux patients ayant reçu la iTBS placebo.

Conclusion

Une diminution (non statistiquement significative) de la sévérité des symptômes de PTSD, d'anxiété et de dépression ainsi qu'une augmentation (statistiquement significative) de la qualité de vie a été observée chez les patients avec PTSD ayant reçu la iTBS active et placebo. La iTBS active semble moduler certains substrats neurobiologiques pertinents au PTSD tel que la connectivité fonctionnelle entre des régions clés de cette pathologie ainsi que la concentration de cortisol salivaire. D'autres études utilisant la iTBS avec des protocoles de stimulation sur une plus longue période de temps seront nécessaires afin de mieux déterminer le potentiel clinique de la iTBS comme traitement chez des patients avec PTSD.

THESIS ABSTRACT

Introduction

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a psychiatric condition that occurs in 8% of the general population and up to 30% of the military population. Despite several existing treatments, such as psychotherapy and pharmacotherapy, responsiveness rates in PTSD remain below 50%. There is thus a need to develop novel therapeutic approaches. Randomized controlled trial studies have reported promising results using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to alleviate PTSD symptom severity. An analogue technique to rTMS, intermittent theta burst stimulation (iTBS), is believed to produce longer lasting effects through long-term potentiation.

Objectives and hypotheses

Our general objective was to develop a greater understanding of the effects of iTBS in patients with PTSD. Therefore, we aimed at testing the safety, as well as the effects of active iTBS on clinical, cognitive and neurobiological variables in military personnel diagnosed with PTSD, compared to sham iTBS. Our hypothesis was that active iTBS, by modulating neurobiological aspects relevant in PTSD, would decrease symptom severity associated with PTSD, and induce cognitive improvements, compared to sham iTBS.

Method

This study was a two-arm, 1-month prospective, double blind, randomized, sham-controlled study. Twenty-eight military patients with PTSD received daily iTBS session applied over the right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) for 5 consecutive days, at the same time of the day (between 7:00 and 10:00 am). We measured clinical symptoms using standardized questionnaires assessing 1- PTSD symptoms; 2- anxiety symptoms; 3- depression symptoms; and 4- quality of life. Cognitive measures consisted of

2 attentional tasks (Dot Probe and Rapid serial visual presentation) assessing attentional bias for stimuli expressing anger. Neurobiological measurements included resting state functional connectivity using magnetic resonance imaging and metabolites concentration (NAA et GABA), as well as cortisol levels using salivary samples, before and after the iTBS regimen. All these measures were taken before and after iTBS. Clinical and cortisol assessments were also taken at follow-up, one month after the last iTBS session.

Results

The iTBS was safe and well tolerated. There was no significant difference between active and sham iTBS on PTSD, anxiety and depression outcomes. However, symptom severity significantly decreased over time for patients from both iTBS conditions. There was a significant difference between iTBS groups on quality of life that varied across time points assessments. We did not report any effect on attentional bias. Statistical analyses were not performed on metabolites concentrations due to poor data quality. There was a significant increase in cortisol levels for patients who received active iTBS as compared to those who received sham iTBS. There was also a significant increase in functional connectivity between the right DLPFC, the mPFC and the right caudate nucleus in patients who received iTBS compared to those who received sham iTBS.

Conclusion

We reported a decrease (not statistically significant) in symptoms of PTSD, anxiety and depression, as well as an improvement (statistically significant) in quality of life for the group who received the active iTBS. Active iTBS also modulated neurobiological substrates relevant in PTSD, such as the functional connectivity between key regions involved in this pathology, as well as salivary cortisol concentration. Other iTBS studies with longer lasting protocol could help shed some light on its clinical efficacy in treating PTSD.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ DE LA THÈSE	III
THESIS ABSTRACT	VI
LISTE DES FIGURES	XI
LISTE DES TABLEAUX.....	XII
LISTE DES ABREVIATIONS ET DES SIGLES	XIII
DEDICACES	XV
REMERCIEMENTS.....	XVI
AVANT-PROPOS	XVII
1. INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
1.1 HISTORIQUE DU DIAGNOSTIC DE PTSD	1
1.2 DEFINITION ET MANIFESTATION DES SYMPTOMES DU PTSD.....	3
1.3 CRITERES DIAGNOSTIQUES DU PTSD.....	5
1.4 PREVALENCE DU PTSD	6
1.5 PREDISPOSITIONS AU PTSD ET FACTEURS DE PROTECTION	8
1.6 COMORBIDITE ENTRE PTSD, ANXIETE ET DEPRESSION.....	11
1.7 DEFICITS AU NIVEAU DU TRAITEMENT ATTENTIONNEL EN PTSD	13
1.8 CORRELATS NEUROBIOLOGIQUES DU PTSD EN IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE FONCTIONNELLE.....	19
1.9 CORRELATS NEUROBIOLOGIQUES DU PTSD EN SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE.....	23
1.9.1 Le N-acétylaspartate	23
1.9.2 L'acide aminobutyrique	24
1.10 CORRELATS NEUROBIOLOGIQUES DU PTSD : LE CORTISOL	25
1.11 L'IMPLICATION DU PFC DORSOLATERAL EN PTSD.....	30
1.12 TRAITEMENTS ACTUELS EN PTSD	31
1.12.1 Les traitements psychothérapeutiques.....	32
1.12.2 Les traitements pharmacologiques	33
1.12.3 Combinaison de la psychothérapie et de la pharmacothérapie	35
1.13 MECANISMES D'ACTION ET IMPLICATIONS CLINIQUES DE LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE REPETITIVE.....	37

1.14 LE PARADIGME DE LA ITBS.....	44
1.15 VOLET SECURITAIRE DE LA ITBS	45
2. OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE LA THÈSE	49
3. ARTICLE.....	53
3.1 RESUME	53
3.2 ABSTRACT	55
4. CONCLUSION GENERALE.....	98
4.1 LES ASPECTS SECURITAIRES DE LA ITBS.....	100
4.2 LES EFFETS DE LA ITBS SUR LA SEVERITE DES SYMPTOMES DU PTSD ET SUR LA QUALITE DE VIE	102
4.3 POSSIBILITE D'UN EFFET PLACEBO.....	104
4.4 MODULATION DU BIAIS ATTENTIONNEL PAR LA ITBS.....	107
4.5 MODULATION DE LA FC DLPFC DROIT-MPFC DROIT PAR LA ITBS	116
4.6 MODULATION DES TAUX DE NAA ET DE GABA PAR LA ITBS	120
4.7 MODULATION DE LA FC DLPFC DROIT-NOYAU CAUDE DROIT PAR LA ITBS	122
4.8 AUGMENTATION DU CORTISOL PAR LA ITBS.....	126
5. PERSPECTIVES ET LIMITES RELATIVES A L'UTILISATION DE LA ITBS POUR LE TRAITEMENT DU PTSD.....	133
5.1 LES PARAMETRES DU TRAITEMENT PAL LA ITBS	133
5.1.1 <i>Durée du traitement</i>	133
5.1.2 <i>Site de stimulation et paradigme de stimulation</i>	134
5.1.3 <i>La détermination du seuil moteur et l'intensité de stimulation</i>	136
5.2 L'ECHANTILLON DES PATIENTS	137
5.2.1 <i>Taille de l'échantillon</i>	137
5.2.2 <i>Composition de l'échantillon</i>	138
5.2.3 <i>Sévérité des symptômes en ligne de base de l'échantillon</i>	138
5.2.4 <i>Étiologie du trauma de l'échantillon</i>	140
5.3 DUREE DU SUIVI	141
5.4 L'UTILISATION DE LA RTMS COMBINEE A D'AUTRES TRAITEMENTS EN PTSD	141
5.4.1 <i>rTMS et psychothérapie</i>	141
5.4.2 <i>rTMS et pharmacothérapie</i>	142
6. CONCLUSION	144

RÉFÉRENCES.....146

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1.</i> Modèle d'activation cérébrale comme prédicteur ou conséquence du PTSD.....	9
<i>Figure 2.</i> Régulation de la réponse au stress	27
<i>Figure 3.</i> Localisation du DLPFC.....	31
<i>Figure 4.</i> Modèle conceptuel proposé pour les mécanismes d'action théorique de la rTMS.....	38
<i>Figure 5.</i> Paradigme de la iTBS.....	45
<i>Figure 6.</i> Questionnaire sur l'humeur administré avant et après chaque session de stimulation.....	48
<i>Figure 7.</i> Exemple de stimulus utilisé lors des tâches cognitives de notre étude....	114
<i>Figure 8.</i> Concentrations de NAA dans le DLPFC gauche avant et après les séances de stimulation chez les patients ayant reçu la iTBS active comparativement à ceux ayant reçu la iTBS placebo.....	121

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Résumé des études antérieures ayant testé les effets de la rTMS sur des sujets souffrant de PTSD.....42-43

Tableau 2. Questionnaire sur les effets secondaires de la iTBS administré avant et après chaque session stimulation47

Tableau 3. Résumé des résultats de la présente étude.....99

LISTE DES ABREVIATIONS ET DES SIGLES

ACC	Cortex cingulaire antérieur (<i>anterior cingulate cortex</i>)
ACTH	Hormone adrénocorticotrope (<i>adrenocorticotropic hormone</i>)
BAI	Échelle d'anxiété de Beck (<i>Beck anxiety inventory</i>)
BDI	Échelle de dépression de Beck (<i>Beck depression inventory</i>)
BDNF	Facteurs neurotrophiques dérivés du cerveau (<i>brain-derived neurotrophic factor</i>)
BOLD	Dépendant du niveau d'oxygène sanguin (<i>blood-oxygen-level dependent</i>)
CAPS	Échelle de PTSD administrée par le clinicien (<i>Clinician Administred PTSD Scale</i>)
CAR	Réponse de cortisol au réveil (<i>cortisol awakening response</i>)
CBT	Thérapie cognitive comportementale (<i>cognitive behavioral therapy</i>)
CIRRIIS	Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale
CRH	Hormone corticotrophine (<i>corticotropin-releasing hormone</i>)
DLPFC	Cortex préfrontal dorsolatéral (<i>dorsolateral prefrontal cortex</i>)
DMN	Réseau d'activation par défaut (<i>default mode network</i>)
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual 5^{ème} edition (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth Edition)</i>
EMG	Électromyographie (<i>electromyography</i>)
FC	Connectivité fonctionnelle (<i>functional connectivity</i>)
FDA	<i>Food and Drug administration</i>
fMRI	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (<i>functional magnetic resonance imaging</i>)
GABA	Acide Y-aminobutyrique (<i>gamma-Aminobutyric acid</i>)
GAS	Syndrome d'adaptation général (<i>general adaptation syndrome</i>)
HF	Stimulation à haute fréquence (<i>high frequency</i>)
HPA	Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (<i>hypothalamic–pituitary–adrenal axis</i>)
Hz	Hertz
iTBS	Stimulation thêta burst intermittente (<i>intermittent theta burst stimulation</i>)
IUSMQ	Institut universitaire en santé mentale de Québec
LF	Stimulation à basse fréquence (<i>low frequency</i>)
LTD-like	Dépression synaptique à long terme (<i>long-term depression</i>)
LTP-like	Potentialisation synaptique à long terme (<i>long-term potentiation</i>)
MEP	Potentiels moteurs évoqués (<i>motor evoked potentials</i>)

MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
mPFC	Cortex préfrontal médian (<i>medial prefrontal cortex</i>)
MPSS-SR	Échelle des symptômes de trouble de stress post-traumatique (<i>The Modified PTSD Symptom Scale</i>)
MRS	Spectroscopie par résonance magnétique (<i>magnetic resonance spectroscopy</i>)
ms	Milliseconde (<i>millisecond</i>)
NAA	N-acétylaspartate (<i>N-acetylaspartate</i>)
OQ-45	Échelle de qualité de vie (<i>Outcome questionnaire</i>)
PFC	Cortex préfrontal (<i>prefrontal cortex</i>)
PTSD	Trouble de stress post-traumatique (<i>posttraumatic stress disorder</i>)
rTMS	Stimulation magnétique transcrânienne répétée (<i>repetitive transcranial magnetic stimulation</i>)
SN	Réseau de la saillance (<i>salience network</i>)
SSRI	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (<i>selective serotonin reuptake inhibitors</i>)
TSO	Trouble de stress opérationnel (<i>posttraumatic stress disorder</i>)
VOI	Voxel d'intérêt (<i>voxel of interest</i>)

DEDICACES

J'aimerais dédier cette thèse à tout le personnel des Forces canadiennes qui souffrent de « blessures invisibles ». Ensemble, nous travaillons vers un avenir meilleur. Dans la paix et l'amitié.

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier mes directeurs de recherche, Shirley Fecteau et Martin Beaulieu pour votre support tout au long de cette aventure scientifique, mais également humaine. Merci de votre patience, de votre sagesse, ainsi que d'avoir repoussé mes limites bien au-delà de ce que j'aurais cru possible.

J'aimerais remercier tous les membres du labo pour m'avoir écouté lors de nos réunions et conseillé par rapport à ma démarche scientifique. Vous êtes une belle gang ! Un merci tout spécial à Julie Goulet Kennedy pour ton aide avec la collecte des données, ce fut un plaisir de travailler avec toi ! ...Un autre merci tout aussi spécial à toi Marine, pour l'ensemble de ton œuvre sur mon cas ! Je n'y serais tout simplement pas arrivé sans toi et t'en suis énormément reconnaissant.

Un énorme merci à ma famille, pour votre support votre compréhension et votre amour. Merci tout particulièrement à vous mes parents d'avoir été mes psychiatres *pro bono* durant toutes ces années. On y est finalement arrivé !

Merci à tous mes amis *ex vivo* au monde scientifique. Merci de continuer à me tolérer, je vous aime !

Finalement, il me serait impossible de terminer cette importante étape de mon cheminement sans remercier l'ensemble de ma communauté Innue, Essipit, pour son support à tous les niveaux, sans quoi rien de tout cela n'aurait été possible !

Mentions spéciales à : Amon Tobin, Clint Mansell, Hans Zimmer, Jon Hopkins, Ludovico Einaudi et Ravi Shankar.

AVANT-PROPOS

Cette thèse fait état d'un essai clinique évaluant les effets de l'administration de 5 jours consécutifs de stimulation thêta burst intermittente (iTBS), à raison d'une session par jour, auprès d'un groupe de 28 militaires présentant un diagnostic de PTSD. Les effets de la iTBS ont été mesurés au niveau clinique à l'aide d'échelles standardisées mesurant la sévérité des symptômes de PTSD, d'anxiété, de dépression, ainsi que la qualité de vie. Les effets de la iTBS ont également été mesurés au niveau cognitif à l'aide de tâches cognitives mesurant le biais attentionnel envers des stimuli exprimant de la colère. Finalement, les effets de la iTBS ont également été mesurés au niveau neurobiologique sur les taux de métabolites à l'aide de la spectroscopie par résonance magnétique, sur la connectivité fonctionnelle à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, ainsi que sur les taux de cortisol à l'aide d'échantillons salivaires, avant et après les 5 jours de iTBS.

Cette thèse se compose d'une introduction des concepts à l'étude, de l'article principal qui est en préparation et sera soumis au journal *Biological Psychiatry*, ainsi que d'une conclusion générale des résultats.

Contribution des auteurs de l'article principal

J'ai, Jean Levasseur-Moreau, participé à l'élaboration de mon projet de recherche, ainsi qu'au recrutement. J'ai également eu la chance de toucher à tous les rôles et facettes nécessaires à la réalisation de mon projet : être en charge des prises de mesure (cliniques, cognitives et neurobiologiques) pour les 6 premiers patients, ainsi que d'être en charge d'administrer la iTBS pour les 22 derniers patients. J'ai donc participé à la collecte, l'analyse et

l'interprétation des données, ainsi qu'à la majeure partie de l'écriture de l'article dont je suis le premier auteur (texte, figures, tableaux, etc.).

Co-auteurs :

Marine Mondino, post-doctorante, (CIRRIS, IUSMQ), assistance dans l'administration de la iTBS, l'analyse et l'interprétation des données et révision du manuscrit principal.

Emmanuelle Renauld, professionnelle de recherche, (CIRRIS, IUSMQ), assistance dans l'analyse des données (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) et révision du manuscrit principal.

Jean Leblond, professionnel de recherche, expert statisticien (CIRRIS), assistance dans l'analyse des données et révision du manuscrit principal.

Luc Hébert, chercheur et professeur, (CIRRIS), révision du manuscrit principal.

Jean-Martin Beaulieu, chercheur et professeur, co-directeur de thèse, Département de psychiatrie et de neurosciences (IUSMQ): supervision de la démarche scientifique et révision du manuscrit principal.

Mathieu Bilodeau, psychiatre, clinique TSO, référence des patients et suivi, recommandations cliniques, révision du manuscrit principal.

Shirley Fecteau, chercheure et professeure, directrice de thèse, Département de réadaptation, (IUSMQ, CIRRIS): Supervision de la démarche scientifique (hypotheses, objectifs, collecte et analyse des données, interprétation) et révision du manuscrit principal.

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

1.1 HISTORIQUE DU DIAGNOSTIC DE PTSD

L'existence du trouble de stress post-traumatique (PTSD, de l'anglais: *posttraumatic stress disorder*) chez l'homme ne date pas de sa création diagnostique en 1980 dans la 3^e édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM pour *Diagnostic and Statistical Manual*). Certains de nos lointains ancêtres ont été exposés à des facteurs de stress extrêmes tels qu'une attaque par un tigre aux dents de sabre, il y a de cela quelque 300 000 ans (Friedman, 2017). Toutefois, bien que ces stressseurs extrêmes aient pu entraîner l'apparition de symptômes physiologiques (ex. tremblements et augmentation du rythme cardiaque), il faudra attendre plus longtemps à travers l'histoire avant qu'apparaissent, au cours de notre évolution, la documentation de clairs symptômes psychologiques et comportementaux persistants en l'absence du stressseur en question (ex. hypervigilance / hyperactivité). Il s'agit donc d'une pathologie lointaine s'étant développée au fil de notre évolution.

D'un point de vue historique, ce que l'on connaît aujourd'hui sous l'appellation "trouble de stress post-traumatique" a rencontré plusieurs autres terminologies au fil du temps, tel que : « shell shock », névrose traumatique de guerre, fatigue de combat, stress de bataille, ou encore réaction de stress brute (Andreasen, 2010). D'ailleurs, le premier cas rapporté d'un individu semblant démontrer des symptômes de PTSD remonterait à l'époque de la Mésopotamie, c.-à-d. 1300-609 av J-C (Abdul-Hamid & Hughes, 2014). Si de nos jours plusieurs considèrent que les individus souffrant de PTSD sont associés à un important stigma social, il s'agit également d'un fait qui ne date

pas d'hier. En effet, durant la Guerre de Sécession Américaine (1861-1865) des terminologies telles que "Cœur de soldat" et "Syndrome d'effort" étaient employées pour parler de symptômes semblant correspondre à ce qu'on réfère de nos jours au PTSD. Ces termes se basaient sur la prémisse que les symptômes provenaient d'irrégularités cardiovasculaires chez les soldats, ce qui était plus adapté pour tout le monde à l'époque ; les soldats pouvaient ainsi éviter de subir le stigma associé au PTSD, les cliniciens n'avaient pas à porter de diagnostic et/ou prodiguer de soin d'ordre psychologique, et finalement les hauts dirigeants militaires n'avaient pas à expliquer la cassure émotionnelle éprouvée par leurs soldats en temps de guerre (Nayback, 2009).

Suite à la Seconde Guerre mondiale, plusieurs médecins et professionnels de la santé provenant de milieux différents entrèrent en contact et réalisèrent l'hétérogénéité existante au niveau des diagnostics psychiatriques de PTSD. En réponse à cette lacune, un effort commun de standardisation émergea sous la forme du premier DSM en 1952 où l'on décrivait le PTSD comme "réaction de stress brute". En fait, le lien entre le PTSD et la militarisation est si important que le contexte diplomatique mondial de nature relativement moins tendu durant la période de 1968 à 1980 conduit à l'omission de la "réaction de stress brute" au sein du DSM-II. Il faudra ainsi attendre jusqu'en 1980 afin d'observer la ré-inclusion du trouble de stress post-traumatique au sein du DSM-III. Jusqu'à ce moment, les individus ayant une réaction anormale suite à un événement traumatique étaient considérés comme prédisposés à développer des problèmes de santé mentale ou encore comme ayant refoulé des traumatismes d'enfance, dans les deux cas la responsabilité était davantage rejetée sur la personne plutôt que sur le contexte (Jones & Wessely, 2007).

Le DSM-IV comptait trois grandes catégories de symptômes, soit la reviviscence, l'hyper-réactivité, ainsi que l'évitement et l'engourdissement

émotionnel. Alors que la plus récente version du DSM (le DSM-V), compte maintenant 4 catégories de symptômes puisque l'évitement est maintenant une catégorie à part entière, tout comme les altérations négatives persistantes dans les cognitions et l'humeur (Mihailescu, 2013). La dernière version du DSM a également retiré le critère de subjectivité de la réaction par rapport à la perception de l'événement traumatique.

1.2 DÉFINITION ET MANIFESTATION DES SYMPTÔMES DU PTSD

Le PTSD est une pathologie psychiatrique sévère qui peut avoir des conséquences dévastatrices pour un individu et son entourage. Il s'agit d'un état se caractérisant par le développement de symptômes spécifiques faisant suite à un événement traumatique, c'est-à-dire une situation durant laquelle l'intégrité physique et/ou psychologique d'un individu et/ou de son entourage a été menacée. Lorsqu'exposé à une situation de stress extrême (ex. tuerie à son milieu de travail), il est naturel d'observer des altérations au niveau psychologique et comportemental chez un individu suite à ces événements. Toutefois, l'intensité, mais surtout la persistance de ces altérations représentent deux facteurs déterminants entre un état de stress dit *normal* et transitoire versus le développement potentiel d'un PTSD. Le PTSD se manifeste typiquement par des symptômes pouvant être regroupés en 4 grandes catégories décrites ci-dessous (American Psychiatric Association, 2013). Voici quelques exemples concrets de ces symptômes, susceptibles d'être observables au niveau comportemental chez un individu avec PTSD.

- 1- **Intrusion.** Les symptômes d'intrusion peuvent survenir sous la forme de cauchemars liés à l'évènement, ou encore à l'état de veille sous la forme de souvenirs déplaisants qui surviennent de façon involontaire et récurrente. Il est également possible de vivre de la reviviscence, où l'individu se transpose dans son souvenir

traumatique comme si cet évènement arrivait de nouveau en temps réel.

- 2- **Évitement.** Un individu évitera généralement de penser à l'évènement à la source de son trauma en raison de sa nature perturbante. Pour ne pas y penser, il aura donc tendance à éviter de faire référence à cet évènement ou d'en parler avec son entourage. Un individu évitera activement tous les stimuli lui rappelant l'évènement tel que les personnes, les activités, les anniversaires, les mots, les lieux et même les sensations (sons, goût, odeurs) qui y sont reliés.
- 3- **Altérations négatives de l'humeur et de la cognition.** Après un évènement traumatique, un individu peut se sentir déconnecté de ses émotions (ex. émotionnellement « paralysé »), mais également de son entourage ainsi que de ses activités usuelles. Il devient alors difficile d'entretenir des relations interpersonnelles avec ses proches. Un individu peut vivre des pensées négatives envers lui-même, tel que de se blâmer pour la survenue d'un évènement traumatique ou encore, de ne pas avoir réagi ou de ne pas en avoir fait assez pour aider les autres. Une difficulté à ressentir et vivre les émotions positives ainsi qu'un sentiment de désespoir par rapport au futur peut également prendre place.
- 4- **Réactivité physiologique et hypervigilance.** Des perturbations de la quantité et de la qualité du sommeil sont très souvent vécues suite à un évènement traumatique. Ces perturbations s'accompagnent de difficulté de concentration et d'une augmentation de l'irritabilité. On remarque également un perpétuel état de vigilance (ex. inspection visuelle exhaustive des lieux et personnes, toujours s'asseoir de façon à voir la porte d'entrée

d'une pièce). Les bruits, ainsi que les évènements soudains (ex. une assiette qui se casse ou un chien qui jappe) peuvent entraîner une réaction physiologique exagérée par rapport à la menace réelle (ex. sursauts, augmentation du rythme cardiaque, tremblements). Un individu peut également démontrer une augmentation marquée de l'agressivité et une tendance à s'emballer plus facilement et plus souvent. Cette fragilisation de la stabilité émotionnelle peut conduire à des comportements autodestructeurs comme la conduite automobile à haute vitesse, ou encore l'abus d'alcool ou de drogues.

1.3 CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU PTSD

Voici les critères généraux tels que déterminés par le DSM-5 afin de poser un diagnostic de PTSD :

A- Le critère de base nécessaire pour attribuer un diagnostic de PTSD est que l'individu doit avoir été exposé à un facteur de stress menaçant sa propre vie, ou encore, avoir été témoin d'une situation où la vie d'une autre personne a été menacée. Le DSM-5 ajoute nouvellement la possibilité qu'un individu reçoive un diagnostic après avoir appris qu'un événement traumatique (accidentel ou violent) soit arrivé à un ami ou à un parent proche. Un individu exposé de façon extrême ou répétée à des détails répulsifs liés à un événement traumatique pourra également se voir attribuer un diagnostic de PTSD.

B- La présence d'au moins 1 symptôme d'intrusion (ex. souvenirs négatifs et intrusifs de l'évènement traumatique, cauchemars récurrents en lien avec le trauma, ou encore des réactions dissociatives où l'individu agit comme s'il revivait l'évènement traumatique).

C- La présence d'au moins 1 symptôme d'évitement de stimuli rappelant l'évènement traumatique (ex. personnes, sentiments ou endroits).

D- La présence d'au moins 2 symptômes d'altération de la cognition et des émotions pouvant se caractériser par de la distorsion cognitive (ex. « tout est de ma faute ! »), ainsi qu'un affect constamment négatif (ex. la colère).

E- La présence d'au moins 2 symptômes d'altérations au niveau de l'excitabilité et de la réactivité associée à l'événement traumatique (ex. hypervigilance, réactivité physiologique exagérée).

F- Les critères B, C, D et E doivent subsister depuis plus d'un mois.

G- La présence d'une détresse cliniquement significative nuisant au fonctionnement normal de ce dernier.

H- Les symptômes ne doivent pas être mieux expliqués par les effets d'une substance ou d'une autre condition médicale.

Par ailleurs, certaines spécifications supplémentaires peuvent être apportées par rapport au diagnostic afin de mieux le caractériser. Par exemple, peut s'ajouter la présence de symptômes dissociatifs si l'individu vit de façon répétée : 1- de la dépersonnalisation (sentiment de détachement, comme si l'individu devenait un observateur extérieur), ou encore 2- de la déréalisation (impression que l'environnement de l'individu devient irréel, comme dans un rêve). Finalement, on qualifiera d'expression différée le cas où un individu ne présenterait pas tous les symptômes du diagnostic à l'intérieur des 6 mois suivant l'événement traumatique.

1.4 PRÉVALENCE DU PTSD

La prévalence du PTSD dans la population générale est d'environ 8,7% (American Psychiatric Association, 2013). Une étude épidémiologique rapportait qu'au Canada, la prévalence à vie pour le PTSD serait estimée à 9.2%, et que plus de 75% des gens ont rapporté avoir été exposés à un événement qui aurait pu entraîner ce diagnostic (Van Ameringen et al.,

2008). Ces taux de prévalence peuvent être plus élevés dans des populations à risque telles que les militaires, car ces dernières sont davantage exposées à des événements potentiellement traumatiques (ex. la cruauté, la violence, la maladie, la torture, la mort). En effet, les taux de prévalence les plus élevés pour le PTSD peuvent aller de 1/3 jusqu'à plus de 1/2 chez les militaires déployés au combat (American Psychiatric Association, 2013).

Pour ce qui est du développement de la pathologie, les symptômes apparaissent généralement à l'intérieur des 3 mois suivant le trauma. Puisque la sévérité des symptômes finit typiquement par diminuer quelques temps après l'événement, il est convenu d'attendre un minimum d'un mois avant de poser un diagnostic. Cependant, dans les cas d'expressions différées, les symptômes apparaissent plusieurs mois, voire des années, après l'événement traumatique. Une rémission complète des symptômes est observée au cours des 3 premiers mois chez 50% des adultes avec PTSD. Toutefois certains individus présentent des symptômes jusqu'à 50 ans suivant l'événement traumatique (American Psychiatric Association, 2013).

Finalement, le PTSD entraîne d'importantes conséquences fonctionnelles sur la vie d'un individu. En effet, les conséquences se répercutent tant sur la vie sociale, professionnelle, ainsi que sur la santé physique de l'individu, nécessitant fréquemment une importante utilisation de médicaments et entraînant des dépenses considérables. Plus spécifiquement, chez les vétérans, le PTSD est associé à des relations familiales et amicales de faible qualité, à davantage d'absentéisme au travail ainsi qu'à un plus faible revenu (American Psychiatric Association, 2013). Le coût de traitement estimé du PTSD après un déploiement militaire peut varier entre 5000 et 25 000\$ sur une période de 2 ans (Holdeman, 2009). Cet estimé n'inclut pas les frais de divorce qui sont plus fréquents chez les individus avec PTSD. La perte financière en termes de productivité au sein

de la société n'est également pas comprise par ledit estimé. Il faut également considérer que le PTSD est une condition psychiatrique qui persiste généralement durant plusieurs années (American Psychiatric Association, 2013).

1.5 PRÉDISPOSITIONS AU PTSD ET FACTEURS DE PROTECTION

Le PTSD représente l'une des seules psychopathologies dont l'étiologie est clairement identifiable (c.-à-d. l'événement traumatique en question). Bien que n'importe qui puisse être exposé à un événement traumatique, tous n'ont pas les mêmes risques de développer le PTSD.

Plusieurs facteurs de risque peuvent prédisposer l'apparition du PTSD chez un individu. Par exemple, le fait d'avoir vécu des problèmes émotionnels ou des situations d'adversité lors de l'enfance, un faible statut socio-économique ou un faible niveau d'éducation. Il est par ailleurs rapporté que les femmes courent davantage de risque de développer un diagnostic de PTSD. Il existe des facteurs de risque extrinsèques au bagage génétique d'un individu comme le fait d'avoir une profession où l'exposition à de la violence ou de la cruauté est plus fréquente (militaire, ambulancier (ère), policier (ère), etc.). Le fait d'avoir des membres de sa famille souffrant d'un PTSD ou d'autres troubles psychologiques pourrait également augmenter la propension à développer le PTSD chez un individu (Yehuda, 1999). Toutefois, la part de génétique héréditaire est très complexe à isoler de l'influence d'un environnement marqué par la psychopathologie durant l'enfance par exemple. Le fait d'avoir soi-même vécu un trauma au cours de son enfance a été identifié comme augmentant les probabilités de développer un PTSD plus tard dans sa vie (Bremner et al., 1993). Bien évidemment, il existe une multitude de facteurs ayant des effets prédictifs sur le PTSD. Selon une méta-analyse de Brewin et collègues, parmi les moins variables

entre population, on retrouve la présence d'un historique psychiatrique, d'abus durant l'enfance, ainsi que d'un historique psychiatrique familiale (Brewin et al., 2000).

Au niveau neurophysiologique, certaines hyper- et hypo- activations cérébrales auraient également été identifiées comme pouvant traduire davantage une prédisposition ou encore une conséquence du PTSD. Par exemple, une hyperactivation au niveau de l'amygdale représenterait une prédisposition. L'amygdale est une structure sous-corticale appartenant au système limbique qui joue un rôle au niveau de la détection de la menace et de la peur. Alors qu'une hypoactivation du cortex préfrontal médian (mPFC, de l'anglais : *medial prefrontal cortex*), qui joue un rôle au niveau de la gestion émotionnelle, traduirait plutôt une conséquence du PTSD (voir Figure 1).

Figure 1. Modèle d'activation cérébrale comme prédicteur ou conséquence du PTSD.

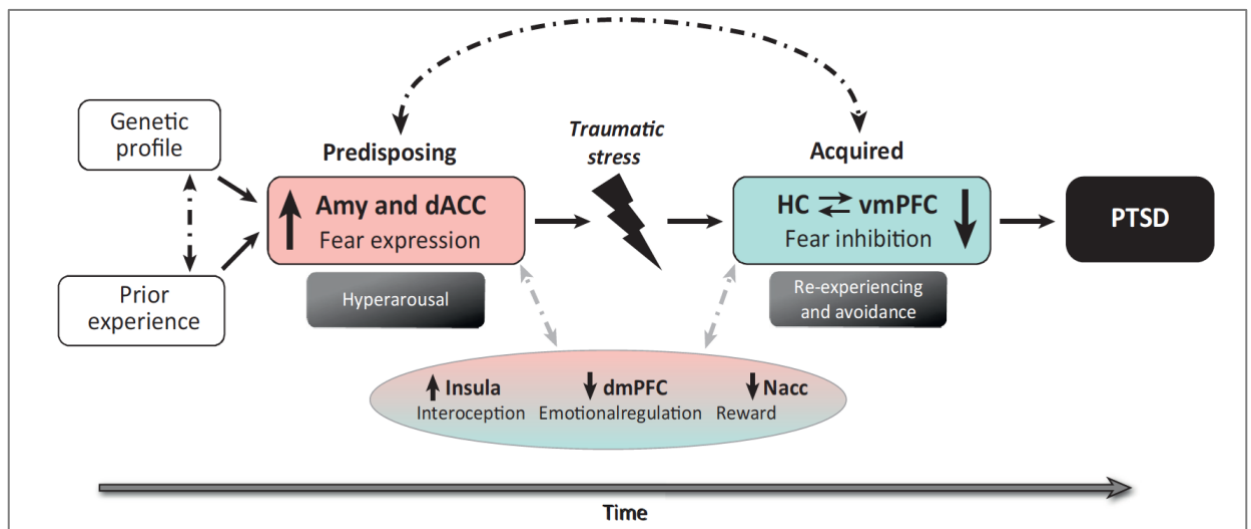


Schéma adapté de (Admon et al., 2013).

Par ailleurs, le cortisol, une hormone liée à la réponse au stress, a également été suggéré comme pouvant prédire l'incidence du PTSD. Nous verrons plus en détail le rôle du cortisol dans la partie 1.7. Une insuffisance en cortisol (hypocortisolisme) a été observée chez des militaires avec PTSD. Un faible taux de cortisol au moment de l'occurrence d'un événement traumatique augmenterait la propension à développer un PTSD (Resnick et al., 1995; Yehuda et al., 1998). Ce principe est appuyé par le fait que des injections d'hydrocortisone (une forme médicamenteuse du cortisol injectable pouvant suppléer à un déficit de cette hormone dans l'organisme) peu après la survenue d'un événement traumatique réduiraient les probabilités de développer le PTSD (de Quervain, 2008; Schelling et al., 2004).

D'autres biomarqueurs ont été proposés comme pouvant également représenter des facteurs de prédisposition au PTSD tels que des concentrations anormales de facteurs neurotrophiques dérivés du cerveau (BDNF, de l'anglais : *Brain-derived neurotrophic factor*) (Green et al., 2013), un biomarqueur de la plasticité cérébrale, ainsi qu'une faible concentration en métabolites N-acétylaspartate (NAA) (Schuff et al., 2001), considéré comme un marqueur de l'intégrité neuronale. Toutefois, davantage de recherches devront être conduites avant de pouvoir en proposer un modèle théorique robuste.

Il existe également plusieurs facteurs protecteurs tels que le fait d'avoir un bon réseau et support social (ex. le fait de joindre un groupe de support après l'événement traumatique), avoir des stratégies d'adaptation positives et être ouvert au changement (Driesenga et al., 2015). Le fait d'avoir reçu une formation sur comment réagir en situation de crise (Marmar et al., 1996), ainsi que le sentiment d'efficacité personnelle (Benight et Harper, 2002), c'est-à-dire le fait de se savoir capable de surmonter des défis, représentent également des facteurs sur lesquels miser pour diminuer l'occurrence ainsi que la sévérité de symptômes de PTSD.

1.6 COMORBIDITÉ ENTRE PTSD, ANXIÉTÉ ET DÉPRESSION

Les individus avec PTSD sont 80% plus susceptibles de présenter des symptômes pouvant constituer au moins un autre diagnostic de santé mentale que ceux sans PTSD. Bien qu'aucun trouble ne soit mutuellement exclusif au PTSD, la plus importante comorbidité réside avec les troubles dépressifs et anxieux et les troubles de l'humeur. En effet, des études antérieures ont rapporté des taux de comorbidité entre le PTSD et la dépression ainsi que l'anxiété allant jusqu'à 94% et 97% respectivement (Ginzburg et al., 2010).

Différentes théories ont été proposées afin d'expliquer cette importante comorbidité. Par exemple, certains ont émis l'hypothèse que le taux élevé de comorbidité en PTSD s'expliquerait par un chevauchement des symptômes et que cette comorbidité ne serait en fait qu'un artéfact clinique (Franklin & Zimmerman, 2001; Southwick et al., 1991). Il a également été suggéré que l'existence au préalable de maladies psychiatriques augmenterait le risque de développer un PTSD, soit en augmentant le risque d'exposition à des événements traumatiques où en augmentant la sensibilité aux effets du trauma chez les victimes (Ginzburg et al., 2010). Finalement, une autre théorie explique cette comorbidité par le fait que le PTSD constitue un facteur de risque causal pour le développement d'autres maladies mentales telles que l'anxiété et la dépression. Cette théorie est entre autres appuyée par des études ayant démontré que dans la majorité des cas l'anxiété et la dépression étaient secondaires au PTSD (Engdahl et al., 1998; Franko et al., 2005; Kessler et al., 1995). De plus, le fait que les individus souffrants de double ou triple comorbidité ressentent davantage de souffrance vient appuyer le fait qu'il ne s'agisse pas uniquement d'un chevauchement de

symptômes ou encore d'un artéfact clinique, mais d'une accumulation de symptômes prenant racine dans différentes pathologies (Hirschfeld, 2001).

De plus, il a été rapporté qu'une triple comorbidité (PTSD, anxiété et dépression) serait présente dans jusqu'à 67% des cas. Une étude conduite chez 664 vétérans révèle que le PTSD serait un facteur de risque causal pour l'anxiété et la dépression, lesquels seraient considérés comme des complications du PTSD et des déficits qui y sont associés. Ils ont rapporté que le PTSD pouvait prédire l'apparition de dépression et d'anxiété, mais que la réciproque n'était pas supportée. Dans cette étude la prévalence de vétérans aux prises avec une triple comorbidité était beaucoup plus élevée (près de 1 individu sur 2) que la prévalence de PTSD seul ou avec anxiété ou dépression (Ginzburg et al., 2010).

Il existe également des comorbidités entre le PTSD et d'autres troubles psychiatriques en dehors du spectre des troubles de l'humeur. Par exemple, il a été rapporté que parmi les sujets en démarche d'aide par rapport à un trouble d'abus de substances, 30 à 50% rencontreront également les critères du PTSD au cours de leur vie. Par ailleurs, les sujets avec PTSD auraient de 4 à 5 fois plus de chance de développer un problème d'abus de substances que les gens sans PTSD (Back et al., 2014). Parmi les explications possibles à cette comorbidité avec l'abus de substances, on parle de prédispositions génétiques (Young et al., 2002) ainsi que du phénomène d'automédication, où les individus cherchent à gérer leurs symptômes (ex. insomnie, anxiété, etc.) via les effets psychotropes des substances d'abus (Bertrand & Nadeau, 2006; Waldrop et al., 2007).

Enfin, chez les populations militaires, le taux de comorbidité entre le PTSD et le traumatisme cérébral crânien s'approche de 50% (American Psychiatric Association, 2013; Wensing et al., 2014). En effet, parmi les événements pouvant entraîner le développement d'un PTSD, on retrouve les

accidents de véhicules motorisés et les assauts de guerre, qui présentent également des risques de développer un traumatisme cérébral crânien.

En bref, le PTSD représente une condition psychiatrique sévère à lui seul. De plus, le fort taux de comorbidité avec les troubles anxieux et dépressifs qui y est associé vient exacerber la sévérité des symptômes rencontrés par les individus souffrant de PTSD. Il a d'ailleurs été démontré que la comorbidité associée au PTSD augmente significativement le risque de pensées et de comportements suicidaires chez les individus avec PTSD (Kramer et al., 1994). Ceci est d'autant plus important à considérer de par le fait que les sujets avec PTSD présentent déjà un risque très élevé de suicide comparativement à la population générale. En effet, dans le cas de sujets militaires, il a été rapporté que le fait d'être un vétéran avec PTSD pouvait augmenter le risque de suicide jusqu'à 14 fois plus que chez la population civile sans PTSD (Pompili et al., 2016). La comorbidité, qui telle que mentionné précédemment vient exacerber le taux de suicide associée au PTSD, représente donc un facteur déterminant à considérer chez les individus en étant atteint.

1.7 DÉFICITS AU NIVEAU DU TRAITEMENT ATTENTIONNEL EN PTSD

En plus des symptômes cliniques, plusieurs difficultés cognitives ont été décrites chez les sujets souffrant de PTSD, par exemple des troubles des fonctions exécutives, des troubles de l'inhibition et des troubles liés à l'attention (Barrett et al., 1996; Brandes et al., 2002; Hayes et al., 2012; Jenkins et al., 2000; Leskin & White, 2007 ; Qureshi et al., 2011; Vasterling et al., 1998; Wensing et al., 2014).

Par exemple, une étude a montré que les vétérans avec PTSD faisaient significativement plus d'erreurs de commission à la tâche du Go/NoGo (c.-à-

d. difficultés d'inhibition observées par le fait qu'ils appuyaient davantage lors de l'apparition de stimuli pour lesquels il ne fallait pas appuyer) comparativement à un groupe contrôle de vétérans sans PTSD (Swick et al., 2012).

D'autres études se sont intéressées à la réactivité physiologique provoquée par des stimuli de valence négative comparativement à des stimuli de valence neutre chez des sujets avec PTSD. Une étude a rapporté que chez un groupe de sujets vétérans avec PTSD, une sur-activation des muscles zygomatiques était observée lors de la présentation de stimuli liés à la guerre, comparativement à un groupe de vétérans contrôle sans PTSD (Carlson et al., 1997). Similairement, lors d'une étude utilisant une tâche de provocation de symptômes via enregistrements audio en lien avec le trauma, il a été démontré que les patients avec PTSD maintenaient un battement cardiaque élevé, et ce, plus longtemps comparativement aux sujets contrôles qui retournaient à leur niveau de base plus rapidement (Norte et al., 2013). Chez les sujets sains, il est normal que la perception de stimuli négatifs comparativement à des stimuli neutres, entraîne une plus grande activité cérébrale dans plusieurs régions telles que l'amygdale, l'insula ainsi que le cortex préfrontal (PFC) (Carretie et al., 2009). Toutefois, chez les sujets avec PTSD, une réaction exagérée à des stimuli négatifs peut être délétère pour la santé d'un individu. Il est d'ailleurs suggéré que ces derniers éprouvent une importante difficulté à tempérer les émotions négatives (Lobo et al., 2011). Par exemple, une étude s'est penchée sur l'impact d'expressions faciales au niveau de l'activation cérébrale en comparant un groupe de sujets avec PTSD à un groupe sans PTSD. Les sujets avec PTSD ont démontré une augmentation de l'activité au niveau de l'amygdale ainsi qu'une hypoactivité au niveau du PFC en réponse aux stimuli de visages exprimant la peur. Une corrélation négative a également été observée entre l'activité de l'amygdale et l'activité du PFC chez les sujets avec PTSD, suggérant un manque de succès à pondérer l'amygdale (Shin et al., 2005). Il semble donc que la

valence des stimuli (ex. expressions faciales de colère) puisse influencer le traitement attentionnel des sujets avec PTSD.

Il a été démontré que les sujets avec une plus grande sévérité de symptômes de PTSD présentaient un déficit du contrôle attentionnel et étaient par conséquent plus susceptibles de présenter un biais attentionnel comparativement aux sujets avec un fort ou moyen niveau de contrôle attentionnel (Schoorl et al., 2014). Le biais attentionnel se définit comme étant l'allocation préférentielle de l'attention envers un type de stimuli, par exemple des stimuli menaçants ou des visages exprimant de la colère, dans le cas des PTSD (Williams et al., 1996).

Dans le but d'étudier le biais attentionnel envers les stimuli de valence négative en PTSD, plusieurs études ont utilisé des stimuli représentant des expressions faciales puisqu'ils constituent un aspect proéminent de la communication humaine (Öhman 2002). Il a été montré que des visages exprimant la colère ou encore la peur, les deux expressions étant associées à la menace, sont traités de façon préférentielle chez les sujets avec PTSD, et tels que vu précédemment, que ce biais est également observable au niveau neurophysiologique (ex. activation du réseau de la détection de la menace) (Bruce et al., 2012; Cisler et al., 2013; Fonzo et al., 2013; Simmons et al., 2011). Ce biais fait également écho au modèle d'activation cérébrale en PTSD mentionné précédemment, impliquant une hyperactivation de l'amygdale (peur, menace) combinée à une hypoactivation au niveau du PFC (dont le rôle d'inhibition et du désengagement du circuit de la peur est compromis) (Pitman et al., 2012).

L'une des façons les plus répandues de mesurer le biais attentionnel envers les stimuli négatifs chez les sujets avec PTSD est l'utilisation de tâches cognitives émotionnelles. En ce qui a trait aux déficits cognitifs dans un contexte d'interférence émotionnelle sur les processus attentionnels, la

littérature est vaste chez les sujets avec PTSD (Bardeen & Orcutt, 2011; Buckley et al., 2000; Constans et al., 2004; El Khoury-Malhame et al., 2011; Fani et al., 2012; McNally et al., 1990). Parmi les principaux paradigmes utilisés, la tâche du *Dot Probe* ainsi que la tâche du *Rapid serial visual presentation* (RSVP), sont toutes deux des tâches d'attention où il est possible d'intégrer une dimension émotionnelle pour en mesurer l'interférence sur les performances attentionnelles.

Dans le cas de la tâche de Dot Probe, on présente des paires de stimuli (ex. visage neutre à gauche et visage colérique à droite) et un *probe* (ex. « * ») vient remplacer l'emplacement d'un des deux stimuli, indiquant quelle réponse donner au sujet (ex. appuyer sur la flèche gauche si le probe a remplacé le stimulus à gauche). Puisqu'un stimulus émotionnel (ex. visage colérique) attire généralement davantage l'attention qu'un stimulus neutre (ex. visage neutre), lorsque le probe remplace l'emplacement du stimulus émotionnel, les temps de réaction devraient être plus rapides puisque le biais attentionnel est facilité, comparativement à un probe remplaçant le visage neutre. Un biais attentionnel est présent lorsqu'il y a une différence entre les temps de réaction moyens pour les essais où le probe remplaçait le visage neutre et les temps de réaction moyens pour les essais où le probe remplaçait le visage colérique. Ceci peut alors vouloir dire que l'attention était préférentiellement dirigée vers le visage colérique pour les essais où le probe remplaçait cette émotion et/ou que le désengagement du visage colérique était difficile et ralentissait les essais où le probe remplaçait le visage neutre (Price et al. 2015). Utilisant ce paradigme, une étude a rapporté un biais attentionnel pour les stimuli menaçants (visages exprimant de la colère) chez les sujets avec PTSD, qui était également associé à une réaction de sursaut exagérée (Fani et al., 2012). Deux autres études ayant utilisé le Dot Probe ont rapporté une augmentation de l'activation au niveau du PFC ventrolatéral en réponse à des visages exprimant de la colère. Ces études rapportent

d'ailleurs une association entre ce biais attentionnel et l'anxiété (Britton et al., 2012; Monk et al., 2006).

Pour ce qui est de la tâche de RSVP, une série de stimuli défilant très rapidement (ex. visages exprimant différentes émotions, présentées chacune durant 100ms) est présentée au sujet. On lui demande d'identifier l'émotion d'un des stimuli en particulier à l'aide d'une caractéristique différente (ex. cadre du stimulus noir plutôt que blanc). Le premier stimulus (à 100ms) est généralement bien reconnu, les suivantes (de 200ms à 500ms) sont généralement plus difficiles à identifier en raison d'une saturation des capacités attentionnelles (Broadbent and Broadbent, 1987). Or, la valence émotionnelle d'un stimulus peut influencer la capacité de l'attention à détecter cette même cible. L'attention détecterait par exemple plus facilement un chiot comme cible à travers une série de stimuli représentant des instruments de cuisine que si cette même cible était une fourchette lors de temps de présentation rapides et donc exigeants au niveau attentionnel. Bien qu'à notre connaissance il n'existe aucune étude de RSVP en PTSD ayant utilisé des stimuli d'expressions faciales, il a été rapporté qu'un groupe de militaires avec PTSD démontrait un plus fort biais attentionnel que les militaires sans PTSD pour les mots liés au trauma comparativement aux mots neutres (Todd et al., 2015; Wensing et al., submitted).

Il existe par ailleurs un très grand nombre de modèles tentant d'expliquer les interrelations entre les symptômes liés au PTSD et les fonctions cognitives. Par exemple, le modèle de Ehlers & Clark, soutient que la perception d'un stimulus menaçant sera accompagner de symptômes d'anxiété, de reviviscence, d'intrusion et de réponse émotionnelle. La perception de menace (qu'elle soit réelle ou subjective) entraîne une série de mécanismes de défense visant à calmer la détresse à court terme, mais qui nuit à la possibilité de changements à long terme et donc contribue au maintien du PTSD (Ehlers & Clark, 2000). Par exemple, suivant cette théorie,

plus on tente de ne pas bloquer une pensée, plus il y a de chance que cette pensée resurgisse à l'esprit. L'appréhension du trauma et de ses conséquences ainsi que la nature de la mémoire de l'événement traumatique sont au cœur de ce modèle. Il semble donc exister des liens entre la dimension cognitive et la dimension émotionnelle dans le maintien des symptômes de PTSD.

À la lumière de cette littérature, il apparaît crucial d'évaluer les dispositions cognitives des sujets avec PTSD, tout spécifiquement en incluant des stimuli pouvant évoquer l'événement traumatique (ex. visage exprimant la colère). D'autant plus que la sévérité des symptômes chez les sujets avec PTSD a été rapportée comme corrélant à plusieurs déficits cognitifs, y compris au niveau attentionnel (Aupperle et al., 2012 ; Ainamani et al., 2017). En effet, puisque le biais attentionnel émotionnel observé chez les sujets avec PTSD représente un élément pouvant être lié au diagnostic, son impact doit être considéré dans le contexte d'une intervention visant une diminution de la sévérité des symptômes ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie.

En plus de l'importance d'une évaluation clinique et cognitive, il est également capital d'investiguer au niveau neurobiologique les changements pouvant entraîner, accompagner, ou encore suivre, une amélioration de l'état de santé chez les sujets avec PTSD. Par exemple, plusieurs études se sont intéressées aux corrélats neurobiologiques du PTSD. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous nous intéresserons plus particulièrement à trois de ces corrélats : la connectivité fonctionnelle (FC, de l'anglais : *functional connectivity*) mesurée en imagerie par résonance magnétique, la concentration de certains métabolites comme le NAA ou le GABA mesurée en spectroscopie par résonance magnétique, et le taux de cortisol, mesuré au niveau périphérique (ex. salivaire ou sanguin).

1.8 CORRÉLATS NEUROBIOLOGIQUES DU PTSD EN IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE FONCTIONNELLE

La neuroimagerie fonctionnelle englobe différentes techniques hémodynamiques ou neurophysiologiques qui permettent de mesurer l'activité neuronale. Parmi ces techniques, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (fMRI : pour *functional magnetic resonance imaging*) est l'une des techniques les plus utilisées afin d'étudier les mécanismes cérébraux pertinents chez les sujets avec PTSD. La fMRI représente une technique hémodynamique qui fournit une mesure indirecte de l'activité neuronale, en ce sens que l'activité électrique des neurones n'est pas directement mesurée, mais plutôt grâce à la mesure du signal BOLD (de l'anglais : *blood-oxygen-level dependent*; c.-à-d. qui dépend du taux d'oxygène dans le sang). Si par exemple l'activité neuronale devient plus importante, la consommation en oxygène s'élèvera aussi localement et cette consommation sera compensée par une forte élévation du flux sanguin. Si l'élévation du flux est plus importante que l'augmentation en consommation d'oxygène, l'activation cérébrale se traduira par une augmentation relative en oxyhémoglobine, par rapport à la désoxyhémoglobine. Le rapport entre la désoxyhémoglobine et l'oxyhémoglobine se verra donc décroître. Finalement, puisque la désoxyhémoglobine est paramagnétique, à une diminution de sa concentration correspondra une augmentation du signal sur l'acquisition dite fMRI.

L'un des grands champs d'intérêt chez les sujets avec PTSD fut d'étudier les régions cérébrales qui s'activent lorsque ces derniers sont exposés à des stimuli liés à leur trauma (*task-based fMRI*). Par exemple, une étude a utilisé des stimuli liés au trauma sous la forme de sons de combats chez des vétérans. Ils ont rapporté une activation au niveau de l'amygdale et des noyaux accumbens chez les sujets avec PTSD comparativement à un

groupe de sujets exposés sains (c.-à-d. des sujets ayant été exposés à un événement traumatique sans avoir développé le PTSD) ainsi qu'un groupe de sujets non-exposés sains (Liberzon et al., 1999). Une seconde étude ayant investigué les activations cérébrales chez les sujets avec PTSD en lien avec les émotions utilisait cette fois des scripts en lien avec les événements traumatiques (c.-à-d. paradigme de provocation de symptômes). Ils rapportent que les sujets avec PTSD avaient moins d'activation au niveau du thalamus, du ACC, ainsi qu'au niveau du mPFC (Lanius et al., 2001). Ces résultats contribuèrent à établir un modèle proposé par Etkin et Wager qui est aujourd'hui généralement accepté par rapport au traitement des émotions chez les sujets avec PTSD (Etkin & Wager, 2007). Selon ce modèle, les sujets avec PTSD présentaient une hypoactivation au niveau préfrontal ainsi qu'une hyperactivation au niveau de l'amygdale. Ce déséquilibre pourrait sous-tendre une incapacité du PFC à tempérer une suractivation du système de détection de la menace du système limbique. Ce phénomène pourrait également faire écho au modèle cognitif de Ehlers & Clark où la suractivation du système limbique pourrait être reliée à la facilité à déclencher la reviviscence de l'événement traumatique, et l'hypoactivation au niveau préfrontal pourrait impliquer les stratégies inefficaces employées de contrôles de la menace qui maintienne le PTSD.

Mais que se passe-t-il chez les sujets PTSD, au niveau de l'activité de base, lorsque leur cerveau n'est pas en train d'effectuer une tâche cognitive donnée? De façon plus spécifique, l'activité au repos (de l'anglais : *resting state*) en fMRI est une façon d'étudier l'activité cérébrale de base lorsque le cerveau n'est pas en train d'accomplir de tâche avec un but spécifique. Des réseaux d'activation spécifiques ont été répertoriés chez les sujets sains au repos tels que le réseau d'activation par défaut (DMN, de l'anglais: *default-mode network* (Damoiseaux et al., 2006)) qui est observable entre autres, en l'absence de consignes cognitives spécifiques ainsi que lors de références à soi (Greicius et al., 2003; Gusnard et al., 2001). Il est donc possible

d'identifier des anomalies chez une population clinique comparativement à ce qui est généralement observé chez des groupes de sujets sains (Rosazza & Minati, 2011). L'implication de l'amygdale a par exemple été rapportée à maintes reprises chez les sujets avec PTSD, il pourrait ainsi être intéressant de voir quelles autres régions peuvent être impliquées en l'absence de provocation de symptômes d'émotions ainsi que lorsqu'aucune fonction cognitive spécifique n'est sollicitée.

L'une des approches les plus souvent utilisées pour étudier la FC au repos est l'approche guidée par l'hypothèse : où on étudie la connectivité d'une région définie *a priori* (c.-à-d. région d'intérêt ou *seed*) avec d'autres régions prédéfinies ou avec la totalité du cerveau. Cette méthode d'analyse est la *seed-based functional connectivity*. Il s'agit de l'étude de la corrélation entre le décours temporel du signal d'une région spécifique et le décours temporel des voxels de tout le cerveau ou de toutes les régions définies.

Certains réseaux d'activation au repos ont été rapportés chez les sujets avec PTSD. Plus particulièrement, des anomalies comparativement aux sujets sains ont été rapportées au niveau des réseaux impliqués dans la régulation des émotions, tels que le réseau de la saillance (SN, de l'anglais: *salience network*) et le DMN (pour une revue, voir (Peterson et al., 2014)). Par exemple, des études ont rapporté des diminutions de connectivité au niveau du DMN chez les sujets avec PTSD comparativement à des sujets contrôles (Qin et al., 2012; Sripada et al., 2012) ainsi qu'une augmentation de la connectivité au sein du SN (Sripada et al., 2012). Une corrélation négative a été rapportée entre la connectivité du cortex cingulaire postérieur ainsi que les symptômes de PTSD (Qin et al., 2012; Zhou et al., 2012).

Certains réseaux d'activation, rapportés dans le cadre d'études incluant également des sujets exposés à un trauma à des sujets non-exposés, pourraient être liés à un phénomène de résilience par rapport au

PTSD (Kennis et al., 2015). Par exemple, une autre étude rapporte une réduction de la FC entre l'ACC et le gyrus préfrontal, ainsi qu'entre l'ACC périgénual et le gyrus supérieur médian et le gyrus temporal médian chez un groupe de vétérans avec PTSD et un groupe de vétérans exposés sans PTSD, comparativement à un groupe de civils contrôles sains. Cette même étude rapporte également une connectivité plus importante entre l'ACC rostral ainsi que le gyrus frontal médian chez les vétérans sans PTSD comparativement aux sujets avec PTSD et les sujets contrôles sains. De plus, une nouvelle ligne de recherche vise à utiliser la fMRI afin de perfectionner différentes interventions thérapeutiques. Par exemple, en déterminant quel réseau semble être interconnecté au niveau d'une population clinique donnée, il est alors possible d'inférer de potentielles cibles thérapeutiques (Fox et al., 2014). Il est également possible d'identifier l'activation de quel réseau semble corrélérer avec une amélioration au niveau des symptômes cliniques chez une population donnée puisque l'impact d'un trauma peut se refléter au niveau des patrons d'activations. Une étude rapporte une réduction de la connectivité entre l'amygdale et le cortex cingulaire subgénual chez des sujets ayant été exposés à un trauma (sans diagnostic de PTSD rapporté, mais des symptômes d'anxiété significativement plus sévère que le groupe non-exposé) comparativement à un groupe n'ayant pas été exposé à un trauma. Les auteurs concluent à un manque de rétroaction du préfrontal vers l'amygdale, qui normalement favoriserait une saine gestion des émotions (Thomason et al., 2015).

En conclusion, plusieurs résultats intéressants ont été rapportés en fMRI chez les sujets avec PTSD. Ceci dit, il en va d'explorer encore davantage cette technique afin d'en tracer un portrait plus spécifique chez les sujets avec PTSD. Et ce, plus particulièrement dans un contexte de traitement où il est possible d'identifier les corrélats d'une potentielle amélioration de l'état de santé mentale.

1.9 CORRÉLATS NEUROBIOLOGIQUES DU PTSD EN SPECTROSCOPIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

La spectroscopie par résonance magnétique (MRS, de l'anglais : *magnetic resonance spectroscopy*) est une technique d'imagerie par résonance magnétique (MRI, de l'anglais : *magnetic resonance imagery*) permettant la quantification de la composition moléculaire des tissus du cerveau *in vivo*. Elle permet l'identification, à l'intérieur d'un volume prédéterminé au niveau du cerveau aussi appelé voxel d'intérêt (VOI, de l'anglais : *voxel of interest*), de la concentration de plusieurs métabolites impliqués dans différents processus psychophysiologiques normaux ou pathologiques. Les métabolites sont différenciables de par la fréquence spécifique qui leur est propre et donc visuellement reconnaissable (c.-à-d. sous forme de pic et aire sous la courbe) sur un spectre de fréquence. L'identification des pics se fait également par la position de ces derniers qui est organisée en fonction du déplacement chimique de chaque métabolite, mesuré en parts par million (ppm, de l'anglais : *parts per million*) des particules électriques du noyau d'hydrogène à l'intérieur des différentes molécules. La fréquence d'un métabolite donnée est typiquement rendue par rapport à la fréquence d'un autre signal connu et présent en grande quantité tel que l'eau (H₂O) ou la créatine (Cr).

1.9.1 Le N-acétylaspartate

Le N-acétylaspartate (NAA) est l'un des principaux métabolites présents dans le cerveau. Il se situe plus particulièrement au niveau des neurones matures tels que les oligodendrocytes, les mitochondries (où il est synthétisé par l'enzyme aspartate aminotransférase) ainsi que dans le cytosol (Moffett et al., 2007). Le NAA est considéré comme étant un indicateur du

nombre de neurones, mais dépend également de l'intégrité et de la densité des neurones puisqu'il a été observé qu'une carence en NAA est un phénomène pathologique qui peut être réversible (De Stefano et al., 1995). La pertinence d'investiguer le NAA est aussi observable de par le fait qu'une carence de ce métabolite a souvent été observée chez des sujets avec PTSD (Schuff et al., 2001; Karl & Werner, 2010), ainsi que chez des sujets sains avec traits anxieux (Grachev & Apkarian, 2000).

En 2010, une méta-analyse effectuée par Karl & Werner rapporte une carence de la quantité relative (par rapport à la Cr) ainsi qu'absolue en NAA au niveau de l'hippocampe ainsi que du cortex cingulaire antérieur (ACC, de l'anglais : *anterior cingulate cortex*) chez les sujets avec PTSD comparativement aux contrôles sains (Freeman et al., 2006; Karl & Werner, 2010; Schuff et al., 2001). Il est intéressant de noter qu'un retour à la normale des taux de NAA a été observé comme corrélant à une résorption des symptômes dans différentes pathologies telles que les troubles d'abus de substances (Maddock & Buonocore, 2012). Ainsi, le NAA peut donc représenter un bon indicateur de l'intégrité neuronale ainsi que de l'état de santé. Son rôle par rapport à l'intégrité neuronale ainsi que les précédents rapports de plus bas taux en PTSD fait du NAA un élément crucial à investiguer dans le cadre d'un essai clinique.

1.9.2 L'acide aminobutyrique

L'acide aminobutyrique (GABA, de l'anglais : *gamma-Aminobutyric acid*) représente le plus important neurotransmetteur inhibiteur du cerveau humain. Ce dernier est synthétisé à partir du glutamate ainsi que de l'enzyme acide glutamique décarboxylase. Le GABA, en plus de son rôle majeur d'inhibition, est également impliqué dans différentes fonctions telles que

métaboliques (précurseur métabolique de la sérotonine) et cognitives (Stagg et al., 2011).

Des concentrations plus basses de GABA au niveau de l'insula ont été observées chez des sujets avec PTSD comparativement à des sujets sains (Rosso et al., 2014). Toutefois, une autre étude menée par une équipe différente a rapporté des résultats à l'encontre de ceux-ci. En effet, ils ont rapporté une concentration plus élevée de GABA au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC, de l'anglais : *dorsolateral prefrontal cortex*) ainsi que de l'ACC chez les sujets avec PTSD comparativement aux sujets contrôles (Michels et al., 2014). Bien évidemment il n'est pas exclu que différentes concentrations de GABA puissent être observées en fonction de différentes régions cérébrales étudiées. Des études ayant porté sur des sujets avec pathologies anxieuses convergent vers des concentrations plus basses de GABA dans diverses régions (cortex occipital, ACC, ganglions de la base, thalamus) comparativement aux groupes contrôles (Ham et al., 2007; Long et al., 2013; Pollack et al., 2008). Toutefois, à ce jour, il n'existe que peu d'études ayant mesuré les concentrations de GABA chez les sujets avec PTSD. En raison de son rôle inhibiteur majeur sur le système nerveux central, ainsi que des études précédentes ayant rapporté des anomalies liées au GABA en PTSD ainsi qu'une association avec d'autres pathologies anxieuses, le GABA est une variable importante à considérer.

1.10 CORRÉLATS NEUROBIOLOGIQUES DU PTSD : LE CORTISOL

Le cortisol est une hormone sécrétée au niveau des glandes surrénales à partir de signaux en provenance de l'hypothalamus. Cette dernière est impliquée au niveau de différentes fonctions telles que la néoglucogénèse, l'inhibition de certains mécanismes du système immunitaire, la régulation métabolique des lipides, ainsi que la régulation du cycle

circadien. Nous nous intéresserons ici plus particulièrement à son implication dans la réponse au stress.

Plus spécifiquement, cette hormone est issue d'une cascade d'événements : lors d'une exposition à une situation de stress élevé, l'hypothalamus sécrète des hormones corticotrophines. Ces dernières se rendent vers la glande pituitaire antérieure qui à son tour transmet chimiquement le message aux glandes surrénales qui procèdent à la libération de cortisol (Yehuda, 1999). Le cortisol est sécrété afin de tempérer la réponse au stress, en tempérant l'action d'autres réactions biologiques comme la réparation des tissus ou encore l'immunosuppression (qui sont délétères pour l'intégrité physique d'un individu, lorsque non-inhibées). Le cortisol joue donc un rôle important dans l'action inhibitrice de la boucle de rétroaction négative de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA, de l'anglais : *hypothalamic-pituitary- adrenocortical axis*) (voir Figure 2). Cette action s'opère en inhibant le système nerveux sympathique qui est essentiel dans la facilitation de la réponse de « fuite ou combat » (Zoladz & Diamond, 2013). Si un individu marche dans les bois et croise un ours sur son chemin, une réponse de fuite ou combat sera engagée. Le système nerveux sympathique prépare ainsi le corps à l'action avec des mécanismes incluant une accélération du rythme cardiaque, une inhibition des fonctions digestives et sexuelles, ainsi qu'une chaîne physiologique favorisant l'effort musculaire. Le cortisol se mesure au niveau périphérique par exemple au niveau salivaire, sanguin, urinaire ainsi que de la pilosité (ex. cheveux) qui permet même d'établir un décours temporel des variations de concentrations en cortisol chez un individu.

Figure 2. Régulation de la réponse au stress.

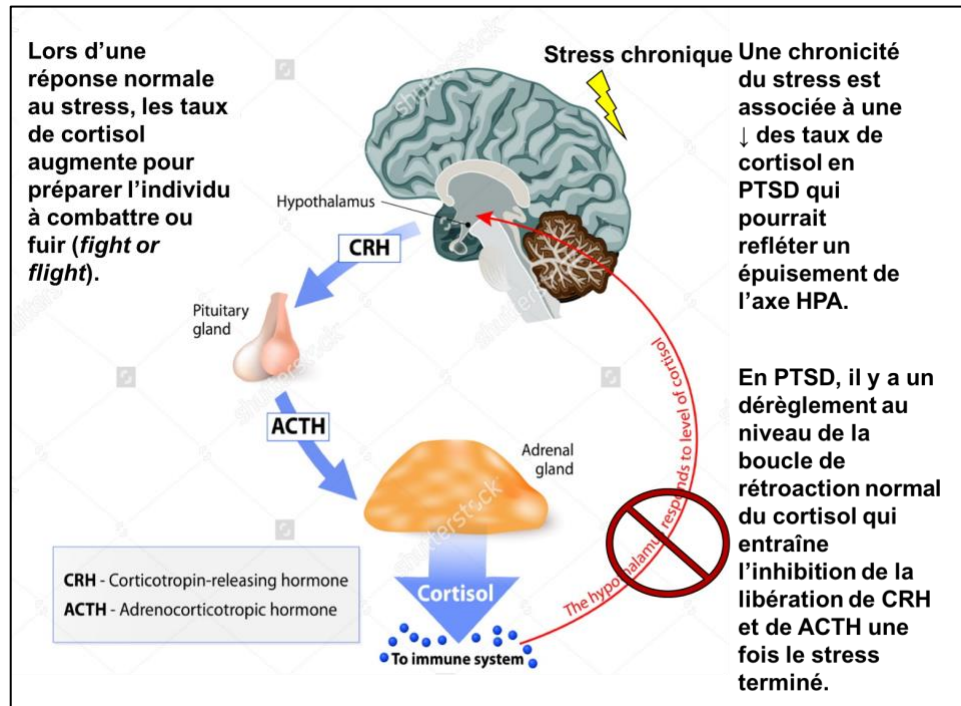


Schéma adapté de (Tatta, 2016).

Une mesure communément rapportée dans les études sur le cortisol est la réponse de cortisol au réveil (CAR, de l'anglais: *cortisol awakening response*), qui représente l'une des caractéristiques les plus distinctes du cycle diurne de l'axe HPA où la sécrétion de cortisol augmente de façon dramatique suivant le réveil (Pruessner et al., 1997). Il a été proposé que l'augmentation de cortisol observée serait fonction d'une réponse plus adaptée au stress (c.-à-d., comparativement à une absence d'augmentation de cortisol pour une même réponse au stress), ainsi que de la charge d'efforts attendue pour la nouvelle journée qui débute (Morris et al., 2012; Stalder et al., 2009). Or, puisque le cortisol est directement impliqué dans la réponse de stress, il est important de bien en comprendre son implication au sein du PTSD.

Il est maintenant généralement accepté que lors d'une exposition chronique à des stressseurs, la concentration des niveaux de cortisol a tendance à augmenter. Il a été proposé qu'avec chaque exposition chronique, la HPA devient de plus en plus sensible et prend de plus en plus de temps à rétablir les niveaux de cortisol au niveau de base (McEwen, 2000; McEwen & Gianaros, 2010). Chez les individus avec PTSD, des taux de cortisol plus élevés (Lindauer et al., 2006) et moins élevés (Meewisse et al., 2007) ont été rapportés comparativement à des individus sans PTSD. Loin d'être contradictoires, ces résultats doivent être interprétés en fonction du stade de développement du PTSD et non de façon purement dichotomique. La théorie du Syndrome général d'adaptation (GAS, de l'anglais : *General Adaptation Syndrome*) de Selye propose qu'une hyperactivation de l'axe HPA en réponse à un stress de manière chronique puisse conduire à un épuisement des glandes surrénales et donc à un état d'hypocortisolisme. Ce passage de hyper- à hypo- sécrétion de cortisol, s'opérerait pour des raisons adaptatives de survie. En effet, un état de stress prolongé est associé à plusieurs conséquences négatives telles que la neurotoxicité des hormones glucocorticoïdes dans l'hippocampe conduisant à des problèmes mnésiques (Magarinos et al., 1996; Sapolsky, 1985, 1990) ou encore une détérioration de la fonction immunitaire (Gunnar & Vazquez, 2001; Raison & Miller, 2003). En outre, le modèle de GAS pourrait expliquer que de hauts taux de cortisol surviennent chez des individus ayant vécu un événement traumatique récent (reflétant un mécanisme de réponse adaptée au stress) contrairement aux individus exposés de façon chronique au stress où une diminution des niveaux de cortisol est observée (reflétant un dérèglement de la réponse au stress). Ce phénomène pourrait également s'apparenter à une généralisation des stimuli menaçants comme conséquence de mécanismes de défense mal adaptés chez un individu avec PTSD.

Au niveau biologique, il y aurait une dérégulation du système de rétroaction responsable d'inhiber la réponse au stress chez les sujets avec

PTSD. Le cortisol sécrété serait incapable d'inhiber la production de facteur de libération de corticotrophine (CRH, de l'anglais : *corticotropin-releasing hormone*) et de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH, de l'anglais : *adrenocorticotropic hormone*) par l'hypothalamus et la glande pituitaire, perpétuant ainsi constamment la réponse de stress. De façon générale, de bas taux de cortisol sont rapportés chez les individus avec PTSD comparativement aux sujets sains, possiblement en raison d'un épuisement de l'axe HPA. Toutefois, dépendamment du stage d'avancement du PTSD, des résultats très différents peuvent être observés quant au niveau de cortisol.

On rapporte une corrélation entre l'ampleur de sécrétion de cortisol et la sévérité des symptômes de PTSD, plus particulièrement, les symptômes de réviviscence et d'hypersensibilité (de Kloet et al., 2007). Les sujets avec PTSD affichent un taux de cortisol très bas (Yehuda, 1999). Différentes raisons peuvent expliquer ceci : 1- la prépondérance importante en PTSD à avoir subi des événements traumatiques durant l'enfance peut endommager de façon précoce le système de sécrétion de cortisol. 2- L'exposition continue à des événements stressants peut mener à un épuisement de la production et libération de cortisol.

Similairement, il a été suggéré qu'en augmentant les taux de cortisol (par injections d'hydrocortisone) il est possible de diminuer la sévérité des symptômes ainsi que l'incidence de PTSD suite à un événement traumatique chez un groupe de sujets avec des symptômes de stress aigus (Zohar et al., 2011). De surcroît, l'administration d'hydrocortisone chez des sujets avec PTSD a également été associée à des améliorations au niveau cognitif (Wingenfeld et al., 2012).

Une littérature abondante existe quant aux anomalies rapportées en lien avec le cortisol en PTSD, à un point tel que plusieurs le considèrent

comme l'un des biomarqueurs les plus probants. Cela dit, les résultats ne convergent pas tous dans la même direction : des concentrations de cortisol plus basses (Meewisse et al., 2007), plus élevées (Lindauer et al., 2006) et similaires (Duval et al., 2004) ont été rapportées chez les patients avec PTSD comparativement à des sujets contrôles. Il est donc difficile de dresser un portrait clair du cortisol chez les PTSD (pour une revue voir (Yehuda, 2002, 2006)). En effet, le niveau de cortisol est extrêmement complexe à prédire et dépend d'une multitude de facteurs tels que la nature de l'échantillon (ex. salivaire, sérum sanguin, urinaire). La présence de différentes conditions physiques et psychologiques en comorbidité peut aussi influencer les taux de cortisol. Le type d'aliments ingéré, le sexe des sujets étudiés, l'heure à laquelle l'échantillon a été fourni, représentent quelques-uns des facteurs qui peuvent également faire varier la concentration de cortisol mesurée (Dickerson & Kemeny, 2004; Meewisse et al., 2007). Une investigation rigoureuse du cortisol demeure donc nécessaire afin d'éclaircir le portrait neurobiologique du PTSD, ainsi qu'apprécier ses variations possibles dans le cadre d'une intervention thérapeutique.

1.11 L'IMPLICATION DU PFC DORSOLATÉRAL EN PTSD

Puisque le DLPFC apparaît comme une région clé en PTSD, il s'avère pertinent d'en faire une brève description. Le DLPFC n'est pas une structure anatomique clairement définie, mais davantage une région fonctionnelle localisée dans la partie préfrontale du gyrus frontal médian ainsi que dans la partie latérale des aires de Brodmann 9 et 46 (voir Figure 4). Il s'agit d'une région connue pour son implication au niveau de fonctions cognitives de haut niveau telles que la prise de décision, l'orientation de l'attention et la mémoire de travail (Lee & Wang, 2009; Petrides, 2000; Rizzuto et al., 2005), mais également au niveau des interactions sociales et du traitement des émotions (Rilling & Sanfey, 2011; Steinbeis et al., 2012). Il s'agit d'une région qui

possède de nombreuses connexions avec d'autres systèmes importants tant au niveau émotionnel que cognitif. Connexions où des anomalies ont été répertoriées et associées à différentes psychopathologies (Le Reste et al., 2016; Peters et al., 2016) incluant le PTSD (King et al., 2016; Rabinak et al., 2011). De par son accessibilité au niveau cortical, ses nombreuses implications tant au niveau exécutif qu'émotionnel ainsi qu'en raison de ses vastes connections avec d'autres réseaux cérébraux importants, il n'est pas étonnant que le DLPFC ait été utilisé à de nombreuses reprises lors d'études à visée thérapeutique utilisant la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS, de l'anglais : *repetitive transcranial magnetic stimulation*). Une description de cette approche thérapeutique sera discutée plus en détail ultérieurement (section 1.13).

Figure 3. Localisation du DLPFC.

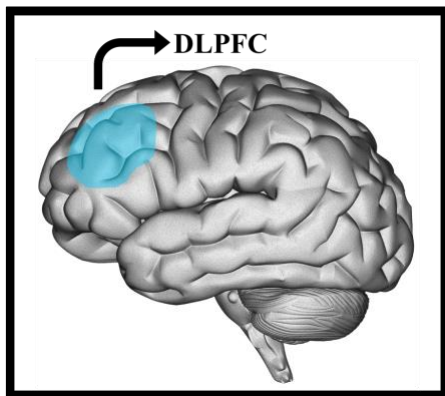


Schéma adapté d'après (Brainclinics, 2017).

1.12 TRAITEMENTS ACTUELS EN PTSD

De nombreux traitements ont rapporté des résultats intéressants pour les individus souffrant de PTSD, notamment les principales approches thérapeutiques sont la pharmacothérapie et la psychothérapie. Nous verrons

ici les traitements présentant les plus robustes appuis scientifiques quant à leur efficacité.

1.12.1 Les traitements psychothérapeutiques

La psychothérapie vise une réduction de la sévérité des symptômes, mais également une amélioration de la qualité de vie et du fonctionnement général (ex. travail, relations sociales). Bien que la psychothérapie puisse contribuer à diminuer la sévérité des symptômes en comorbidité au PTSD, il ne s'agit pas de son but premier. Certains individus répondent bien aux traitements psychothérapeutiques basés sur des données probantes et n'auront pas nécessairement besoin de médication.

Les traitements psychothérapeutiques sont considérés comme la première ligne de traitement en PTSD puisque les études randomisées et contrôlées ont rapporté de plus grandes tailles d'effets que les études de pharmacologie. Il existe plusieurs types de psychothérapies capables de significativement diminuer la sévérité des symptômes chez les individus avec PTSD. Le Département des Affaires Vétérans et le Département de la Défense américaine recommandent la thérapie cognitive comportementale (CBT) comme traitement de première ligne, plus spécifiquement, l'exposition prolongée puisque ces types de thérapie sont parmi les plus efficaces. Il est possible d'observer une amélioration significative des symptômes (c.-à-d. diminution de la sévérité des symptômes aux échelles cliniques de PTSD administrées par un clinicien ainsi qu'auto-rapportées) avec la psychothérapie cognitive chez environ 1 personne sur 2 (Monson et al., 2006). En accord avec cette recommandation, une revue publiée par la collaboration Cochrane (Andrews et al., 2007) a fait la recension de 33 études afin de déterminer les traitements pour le PTSD démontrant la meilleure efficacité. Ils arrivent à la conclusion que les thérapies cognitives

centrées sur le trauma, les thérapies de désensibilisation et de reprogrammation par mouvement des yeux ainsi que les thérapies de gestion de stress ne diffèrent pas entre elles. Il était également rapporté que ces 3 types de thérapie étaient tous plus efficaces qu'une absence de traitement (c.-à-d. une condition où les individus figurent sur une liste d'attente pour un traitement) ainsi que d'autres traitements courants (ex. thérapie psychodynamique, hypnothérapie et counseling de soutien).

Concernant les 3 types de thérapies les plus efficaces, la CBT travaille sur la modification de pensées, d'émotions et de comportements problématiques et inclut généralement de la psychoéducation, de la restructuration cognitive, de l'exposition ainsi que des techniques de gestion d'anxiété (Sareen, 2014). La thérapie de désensibilisation et de reprogrammation par mouvements des yeux travaille sur le traitement de l'information liée au trauma au niveau sensoriel alors que les thérapies de gestion de stress peuvent inclure des interventions telles que la relaxation le biofeedback. Ces deux types de thérapie ont également démontré une bonne efficacité thérapeutique (Driesenga et al., 2015).

1.12.2 Les traitements pharmacologiques

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SSRI, de l'anglais : *serotonin-specific reuptake inhibitors*), telle que le fluoxétine, le sertraline et le paroxétine, ont été testés sur plus de 3000 patients et ont démontré leur efficacité à diminuer les symptômes de PTSD (Davidson et al., 2001; Foa, 2000). Le sertraline et le paroxétine ont d'ailleurs tous deux reçu l'approbation de la *Food and Drug administration* (FDA) pour le traitement du PTSD (Alexander, 2012). Ces médicaments viennent atténuer trois symptômes principaux du PTSD : la réviviscence, l'évitement et

l'hypervigilance et également atténuer les sentiments de tristesse, de colère et d'anxiété (Alexander, 2012).

En plus des SSRIs, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la norépinephrine telle que le venlafaxine font également partie des traitements pharmacologiques de première ligne en PTSD (Driesenga et al., 2015; Sareen, 2014). Cette molécule a été testée chez plus de 800 sujets avec PTSD et témoigne d'une grande efficacité (Davidson et al., 2006a; Davidson et al., 2006b). Le venlafaxine a d'ailleurs démontré une efficacité comparable à la sertraline (Davidson et al., 2006b). Pour ce qui est de l'efficacité de la sertraline, une étude rapportait un taux de réponse de 53% comparativement à 32% pour le placebo (où un répondeur était considéré comme tel advenant une réduction de plus de 30% au *Clinician Adminstrated PTSD Scale (CAPS)* (Brady et al., 2000).

D'autres médicaments peuvent également être prescrits en cas d'effets secondaires ou afin de cibler des symptômes plus spécifiques. Par exemple les antipsychotiques de seconde génération (ex. quétiapine) peuvent être dispensés afin de parvenir aux symptômes psychotiques (ex. dissociation) chez les sujets avec PTSD. Cette molécule a démontré de bons résultats en tant qu'ajout thérapeutique à la psychothérapie chez un groupe de 68 vétérans avec PTSD (Sokolski et al., 2003). Par ailleurs, en raison des symptômes caractéristiques du PTSD liés au sommeil comme les cauchemars, l'utilisation de médicaments à cet effet tels que le trazodone et le zopiclone fait également partie des recommandations pharmacologiques. Une diminution des symptômes de PTSD liés au sommeil est généralement observée en 2 à 4 semaines. Il existe des effets secondaires associés à la prise de ce type de médicament pour traiter les troubles du sommeil en PTSD tels que des étourdissements, des dysfonctions d'ordre sexuel, de la fatigue et des maux de tête (Warner et al., 2001; Maher et al., 2006).

En définitive, l'utilisation de pharmacothérapie pour traiter le PTSD s'accompagne souvent d'effets secondaires (Zhang & Davidson, 2007) et leur efficacité peut être très variable d'un individu à l'autre (Krystal et al., 1989). Il est également important de considérer les dangers parfois mortels que peut représenter la combinaison de certains médicaments tels que le trazodone et certains SSRIs (Maher et al., 2006). De plus, malgré la présence de tous ces traitements, il est rapporté que seulement 10 à 33% des vétérans avec PTSD ont reçu des « traitements minimalement adéquats » (Spoont et al., 2010). Il s'avère donc important d'aborder le traitement du PTSD au-delà de la pharmacothérapie à elle seule.

1.12.3 Combinaison de la psychothérapie et de la pharmacothérapie

Certains auteurs maintiennent que la psychothérapie n'est pas suffisante en elle-même afin de pallier aux symptômes du PTSD (Stein, Dickstein, Schuster, Litz, & Resick, 2012). Dans le cas de plusieurs études, des taux de réponse sous les 50% ont été rapportés (Schottenbauer et al., 2008) avec des approches psychothérapeutiques telles que la CBT (exposition et désensibilisation). Tel que vu précédemment, il existe également plusieurs traitements pharmacologiques afin de diminuer les symptômes de PTSD (Jeffreys et al., 2012). Parmi ces derniers, le venlafaxine et le sertraline ont rapporté des taux de rémission égaux ou inférieurs à 30% chez des patients avec PTSD (Davidson et al., 2006a; Davidson et al., 2001). De plus, ils induisent souvent des effets secondaires indésirables (Zhang & Davidson, 2007). Il s'avère donc intéressant d'évaluer la possibilité d'améliorer les bénéfices cliniques en combinant différentes approches thérapeutiques.

Dans leur dernier guide de recommandations cliniques, le Département des Affaires Vétérans ainsi que le Département de la Défense

déclarent qu'il manque de données probantes afin de se positionner en faveur ou en défaveur de la combinaison psychothérapie-pharmacothérapie (The Management of Post-Traumatic Stress Working Group, 2010). Il est plutôt suggéré de singulariser les méthodes d'intervention (ex. si un patient ayant été recommandé en psychothérapie n'y répond plus bien, il se doit alors de lui recommander un adjuvant pharmacologique).

Par ailleurs, il est rapporté que parmi les militaires des Forces canadiennes avec un PTSD, de 50 à 80% n'atteindront pas une rémission complète malgré l'administration des meilleurs traitements connus à ce jour (Canadian Institute for Military and Veteran Health Research, 2011). Considérant le gain clinique potentiel pouvant être apporté à la pharmacothérapie et la psychothérapie, il est crucial de développer de nouvelles approches thérapeutiques. Une approche favorable pourrait passer par l'approfondissement des recherches en PTSD afin d'en tracer un portrait plus intégratif (ex. aspects cliniques, cognitifs et neurobiologiques) pour ultimement offrir des traitements plus complets.

À la lumière des éléments discutés précédemment, tels que les taux de non-répondeurs ainsi que la présence de nombreux effets secondaires associés aux traitements actuellement disponibles en PTSD, il est nécessaire de se pencher sur le développement de nouvelles approches thérapeutiques. La rTMS utilise une approche analogue bien que différente de la pharmacologie de par ses cibles d'action au niveau neuronal. Or, la rTMS semble démontrer des résultats prometteurs dans différents types de psychopathologies.

1.13 MÉCANISMES D'ACTION ET IMPLICATIONS CLINIQUES DE LA STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE RÉPÉTITIVE

Une nouvelle approche d'intervention consiste à moduler l'activité du cerveau de façon non-invasive. Les mécanismes d'action de la TMS sont liés à l'interdépendance entre le magnétisme et l'électricité, phénomène aussi connu sous le nom d'induction électromagnétique à l'aide d'une bobine. Afin de générer un champ magnétique, la bobine (manche) de TMS contient des fils de cuivre enroulés où un courant de forte intensité y circule. Lorsque ce courant est produit à haute intensité (ex. 10 000 A) et de façon très rapide (impulsion), il y a génération d'un champ magnétique de façon perpendiculaire à la bobine. Ce champ magnétique est ainsi dirigé sur la région du cerveau à stimuler et pourra en modifier l'activité cérébrale (voir Figure 3) (Chervyakov et al., 2015). Ce phénomène se base sur la démonstration par Michael Faraday en 1831, que des flux magnétiques alternant de façon rapide finissent par produire un champ électrique. Au niveau cellulaire, ces modulations corticales s'opèrent en raison du champ magnétique qui vient modifier les propriétés ioniques (anions et cations) le long des axones des neurones, qui en quantité suffisante produiront des dépolarisations entraînant des potentiels d'action le long de l'axone d'un neurone à l'autre (Kuwabara et al., 2002; Cooke & Bliss 2006). Des études fondamentales sur les effets de la TMS sur le cortex moteur révèlent que lorsque de telles impulsions sont envoyées de façon espacée dans le temps, il est possible d'entraîner une facilitation ou encore une inhibition corticale (Ziemann et al., 1996). Le nombre de stimuli, l'intervalle de temps entre les stimuli, la forme d'impulsion (simple ou pairée), la fréquence, l'intensité le nombre de sessions ainsi que la région du cerveau ciblée sont tous des facteurs susceptibles d'influencer la réponse corticale.

Il a également été observé que la stimulation de façon répétée d'impulsion magnétique (ex. rTMS) pouvait produire des effets durant au-delà

de la durée de stimulation. On parle alors de plasticité cérébrale où une facilitation (LTP-like – *long-term potentiation*) ou encore une inhibition (LTD-like - *long-term depression*) est entraînée au niveau de la population de neurones ciblée. La rTMS fut d'abord introduite en 1985 par Barker et al., en raison de sa capacité de modulation au niveau du cortex moteur (Barker, Jalinous, & Freeston, 1985). Différentes fréquences peuvent être utilisées, variant de moins de 1Hz (dite stimulation de basse fréquence (LF de l'anglais : *low frequency*) ou de plus de 1Hz (dite stimulation de haute fréquence (HF de l'anglais : *high frequency*) (Pascual-Leone et al., 1996; Maeda et al., 2000a ; Hoogendam et al., 2010).

Figure 4. Modèle conceptuel proposé pour les mécanismes d'action théorique de la rTMS.

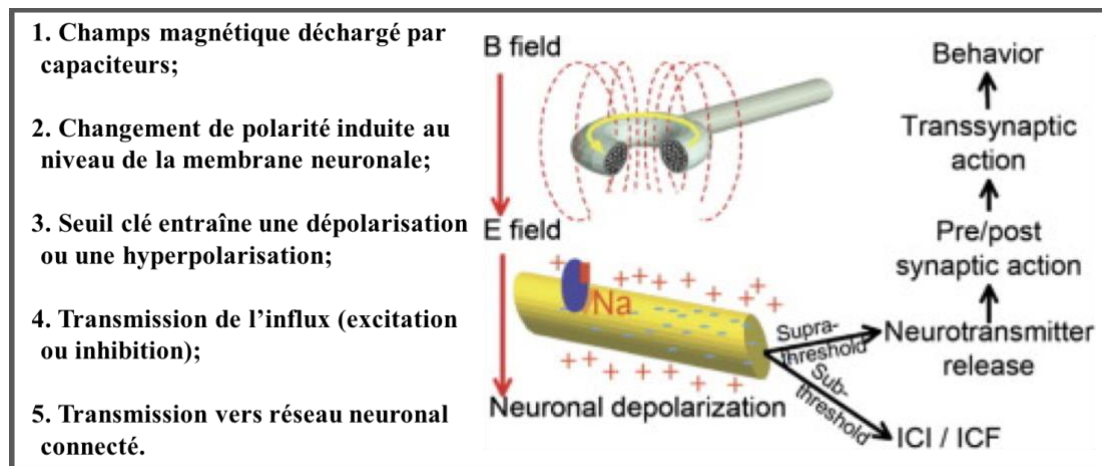


Schéma adapté d'après (McClintock et al., 2011).

Les effets de la rTMS peuvent également entraîner une modulation au niveau des comportements (Barker et al., 1985). La possibilité de moduler de façon non-invasive un réseau cérébral, ainsi que les comportements associés à ce réseau, a suscité un grand intérêt en recherche clinique. La rTMS possède le plus grand nombre d'appuis scientifiques quant à ses bénéfices

cliniques chez les populations souffrant de troubles de l'humeur telle que la dépression. En effet depuis les années 1990 (George et al., 1995; Pascual-Leone et al., 1996) la rTMS a démontré une efficacité chez les sujets souffrant de dépression. L'efficacité clinique du protocole de rTMS HF appliquée au niveau du DLPFC gauche contribua à son inclusion au sein des approches thérapeutiques approuvées par la Santé Canada ainsi que la *Food and Drug Administration* pour le traitement de la dépression majeure réfractaire aux antidépresseurs (George et al., 1995; Pascual-Leone et al., 1996; O'Reardon et al., 2007).

Par ailleurs, l'expansion de l'utilisation de la rTMS a également amené une équipe de chercheurs à publier des lignes directrices internationales concernant l'utilisation de celle-ci (Rossi et al., 2009). Bien que les paramètres optimaux demeurent sous investigation (ex. intensité, fréquence, site de stimulation, personnalisé par fMRI), l'efficacité thérapeutique de la rTMS a été démontrée à maintes reprises chez différentes populations cliniques (Brunelin et al., 2014; Fitzgerald & Daskalakis, 2014; McGirr et al., 2015).

Le succès de la rTMS en dépression amena les chercheurs à évaluer le potentiel thérapeutique de la rTMS chez d'autres populations cliniques. Par exemple, plusieurs études ont rapporté des bénéfices cliniques de la rTMS pour les sujets avec troubles anxieux (pour une revue, voir (Vennwald et al., 2013; Wassermann & Zimmermann, 2012)). Puisque les symptômes de dépression et d'anxiété accompagnent généralement les symptômes de PTSD, il était donc conséquent de tester l'effet de la rTMS sur cette population. Bien qu'il n'y ait à ce jour que peu d'études ayant testé les bénéfices cliniques de la rTMS chez des sujets avec PTSD, les résultats semblent prometteurs. En effet, dès la fin des années 1990, de considérables efforts ont été mis de l'avant à cet effet et ont démontré des résultats prometteurs en PTSD (Grisaru et al., 1998; McCann et al., 1998) (Voir

Tableau 1). Par exemple, une première série de cas en 1998 rapporta des bénéfices cliniques chez des sujets souffrant de symptômes de PTSD avec ou sans comorbidité avec des symptômes de dépression (McCann et al., 1998). Depuis les premières études de rTMS en PTSD, plusieurs autres études ayant évalué l'impact de la rTMS sur les symptômes de PTSD ont rapporté des bénéfices cliniques (Boggio et al., 2010; Cohen et al., 2004; Grisaru et al., 1998; Isserles et al., 2013; McCann et al., 1998; Osuch et al., 2009; Rosenberg et al., 2002; Watts et al., 2012; Yan et al., 2017). En comparant les protocoles de rTMS au niveau du DLPFC droit et gauche directement (dans la même étude) ou indirectement (par rapport à la taille d'effet d'autres études), le DLPFC droit semble être la cible à privilégier pour réduire la sévérité des symptômes de PTSD (Boggio et al., 2010; Cohen et al., 2004; Watts et al., 2012). De plus, une étude comparative suggère un avantage à l'utilisation de la rTMS à HF comparativement à la rTMS à LF (Cohen et al., 2004). La rTMS semble également pouvoir diminuer les symptômes d'anxiété qui sont fortement comorbides chez les individus avec PTSD. Une diminution de la sévérité des symptômes d'anxiété a été rapportée par diverses études de rTMS ayant évalué ces symptômes chez des sujets avec PTSD (Boggio et al., 2010; Cohen et al., 2004; Grisaru et al., 1998; Rosenberg et al., 2002). Le DLPFC droit semble être une cible optimale pour réduire la sévérité des symptômes d'anxiété telle que suggérée par une étude comparative entre le DLPFC droit et le DLPFC gauche (Boggio et al., 2010). Les études de rTMS rapportent également pouvoir diminuer la sévérité des symptômes dépressifs (ex. idées noires) qui sont présents en forte comorbidité chez les individus avec PTSD (Boggio et al., 2010; Rosenberg et al., 2002; Watts et al., 2012) (Voir Tableau 1).

Il existe une grande variabilité entre les études utilisant la rTMS pour diminuer les symptômes du PTSD quant au site de stimulation choisi (ex. DLPFC droit ou gauche ou mPFC), ainsi qu'aux paramètres de stimulation utilisés (ex. intensité variant de 0,3 à 20Hz). Ces facteurs sont non-

négligeables car différentes régions du cerveau jouent des rôles distincts et possèdent des connexions distinctes. De plus, la stimulation affectera l'excitabilité corticale de manière différente au niveau du cerveau si elle est de basse ou de haute fréquence (Chen et al., 1997; Pascual-Leone et al., 1994) et varie également d'un individu à l'autre (Maeda et al., 2000b) ou à cause de facteurs externes (Teo et al. 2012).

Il semble y avoir un manque d'homogénéité au niveau des paramètres de stimulation, mais également quant aux caractéristiques des patients (ex. étiologie du trauma, temps depuis le trauma, sexe des sujets) au sein des études de rTMS en PTSD. Ce manque d'homogénéité représente une limite puisque nous cherchons généralement à tracer un portrait clair des paramètres de stimulation apportant de plus grands bénéfices cliniques, ainsi qu'au niveau des caractéristiques démographiques d'une population de sujets avec PTSD qui seraient davantage susceptibles de répondre à la rTMS. Ainsi, afin de mieux caractériser les effets de la rTMS et les paramètres optimaux à utiliser chez les sujets avec PTSD davantage d'études randomisées contrôlées, de revues intégratives et de méta-analyses doivent être conduites sur l'efficacité clinique de la rTMS chez les sujets avec PTSD. Il est possible que l'utilisation d'un nouveau paradigme de stimulation chez les sujets avec PTSD puisse nous guider quant aux futurs paramètres de stimulation à favoriser. C'est pourquoi la présente étude testait, pour la première fois, les effets de la iTBS (iTBS, de l'anglais : *intermittent theta burst stimulation* ; un récent protocole de rTMS) chez des sujets avec PTSD afin d'en évaluer la portée clinique. Voyons maintenant qu'en est-il du paradigme de la iTBS.

Tableau 1. Résumé des études antérieures ayant testé les effets de la rTMS sur des sujets souffrant de PTSD.

Étude	Devis	N (Sexe)	Âge	Durée trauma	Type de trauma	Médication	Comorbidité	Cible	Paramètres de stimulation (Intensité, sessions, fréquence, impulsions/session)	Résultats d'intérêt
McCann et al., 1998	Étude de cas	1 (F)	29	18	Tiers monde	NM	Dépression	Frontal droit	80% 17 1 Hz 1200	↓ des symptômes de PTSD à la semaine #4 (p=0.05). Retour au niveau de base à 1 mois.
		1 (F)	42	2,5	Tuerie	NM		Frontal droit	80% 30 1 Hz 1200	↓ des symptômes de PTSD à la semaine #2, 3 et 5 (p<0.01). Retour au niveau de base à 1 mois.
Grisaru et al., 1998	Étude ouverte	10 (7H, 3F)	47	5.5	Accident (7) Combat (2) Assaut (1)	NM (4); SSRIs (5); SSRIs & benzo (1)	N/A	C3/C4 hémisphère droit & gauche	100% 1 0.3 Hz 30	↓ des symptômes d'anxiété, somatisation et évitement (p<0.05).
Rosenberg et al., 2002	Étude ouverte	12 (12H)	54.8	N/A	N/A	PM	Dépression	DLPFC gauche	90% 10 Gr 1 (1 Hz, durant 15 min) & Gr 2 (5 Hz, durant 15 min) 600	↓ des symptômes de dépression pour les 2 gr (p<0.001). ↓ des symptômes de PTSD chez les 2 gr 2 mois après le traitement (p<0.05).
Cohen et al., 2004	Randomisée contrôlée	24 (17H, 7F)	41.7	5.4	Combat (4) Motorisé (11) Sexuel (2) Assaut (2) Travail (2) Mort d'un proche (1)	NM (4); SSRIs & SNRI (2); SSRIs ou SNRI (15); benzo (19); stabilisateurs (4); AP (3)	N/A	DLPFC droit	80% 10 Gr 1 (1 Hz, durant 20 min) & Gr 2 (10 Hz, durant 20 min) & placebo Gr 1 : 100 Gr 2 : 400	La HF rTMS a ↓ la sévérité des symptômes d'anxiété, d'évitement et de reviviscence VS la LF rTMS et au placebo (p<0.05).
Osuch et al., 2009	Randomisée et croisée à double aveugle	9 (1H, 8F)	41.4	22.3	N/A	N/A	Dépression	DLPFC droit	100% 20 Gr 1 (1 Hz) & placebo 1800	Pas de différence entre la stimulation active ou placebo (p>0.05).
Boggio et al., 2010	Randomisée contrôlée	30 (9H, 21F)	44.5	3.9	Assaut (6) Abus sexuel (5) Mort d'un proche (15) Perception de menace (4)	Soit: 1- SSRIs et/ou SNRI et/ou benzo ; 2- benzo ; 3- NM	N/A	DLPFC gauche ou droit	80% 10 Gr 1 (20 Hz, durant 20 min) & Gr 2 (20 Hz, durant 20 min) & placebo 1600	Les 2 types de rTMS active ont ↓ les symptômes de PTSD (droite > gauche). La sévérité des symptômes de dépression à seulement ↓ avec stimulation à gauche (p<0.001), et la sévérité des symptômes d'anxiété avec stimulation à droite (p<0.01).
Watts et	Randomi	20	55.9	39.8	Combat (8)	N/A	Dépression	DLPFC	90% 10 Gr 1 (1 Hz, durant 20 min) 400	↓ de la sévérité des

al., 2012	sée contrôlée	(18H, 2F)			Sexuel (1) Assaut (1) Multiple (10)		(16); Panique (7); TOC (4); Dépendance substance (3)	droit	& placebo	symptômes de PTSD au CAPS (p<0.01) et au PCL (p<0.001) ainsi que de dépression au BDI (p<.05) VS placebo.
Islerles et al., 2013	Randomisée à double aveugle	26 (20H, 6F)	43.4	15.8	Militaire (15) Autre (11)	SSRI (11); benzo (5); antip (2)	N/A	Cortex préfrontal médian	Gr 1 (script traumatique / neutre, 20 Hz) & Gr 2 (script positif / neutre, 20 Hz) & Gr 3 (script trauma / neutre, placebo) 1680	↓ de la sévérité des symptômes d'intrusion au CAPS pour le Gr 1 (p<0.05).
Nam et al., 2013	Randomisée contrôlée	20 (20H)	28.7	7.3	Combat (20)	SSRIs et/ou SNRI (7) ; SSRI (9);	Dépression (6)	Cortex préfrontal droit	Gr 1 : 1 Hz durant 20 min & Gr 2: placebo 1200	↓ de la sévérité des symptômes de PTSD au CAPS (p<0.01) VS placebo.
Oznur et al., 2014	Rétrospective	16 (6H, 10F)	34.6	3.3	Civils/motorisé (13) Violence conjugale (3) Assaut (2)	N/A	Dépression	DLPFC droit	80% 40 1 Hz 600	↓ de la sévérité des symptômes d'hypervigilance à le 1ER (p<0.05).
Philip et al., 2016	Analyse de dossiers médicaux	10 (8H, 2F)	58.1	N/A	Combat (6) Non-lié au combat (3) Sexuel (2)	PM	Dépression	DLPFC gauche	120% 30-36 5 Hz 3000 à 4000	↓ de la sévérité des symptômes de PTSD (p<0.01) et de dépression (p<0.01).

BDI = Échelle de dépression de Beck ; Benzo = Benzodiazépines ; CAPS = Échelle de PTSD administrée par le clinicien ; DLPFC = Cortex préfrontal dorsolatéral ; F = Femme ; Gr = Groupe ; H = Homme ; HF = Haute fréquence ; Hz = Hertz ; 1ERS = Échelle d'impact de l'événement traumatique ; LF = Basse fréquence ; N/A = Ne s'applique pas, ou non mentionné ; NM = Non-médicamenté ; PCL = PTSD Checklist ; PM = Poly-médicamenté ; PTSD = Trouble de stress post-traumatique ; rTMS = Stimulation magnétique transcrânienne répétée ; SSNI = inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline ; SSRI = Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; TOC = Trouble obsessionnel compulsif

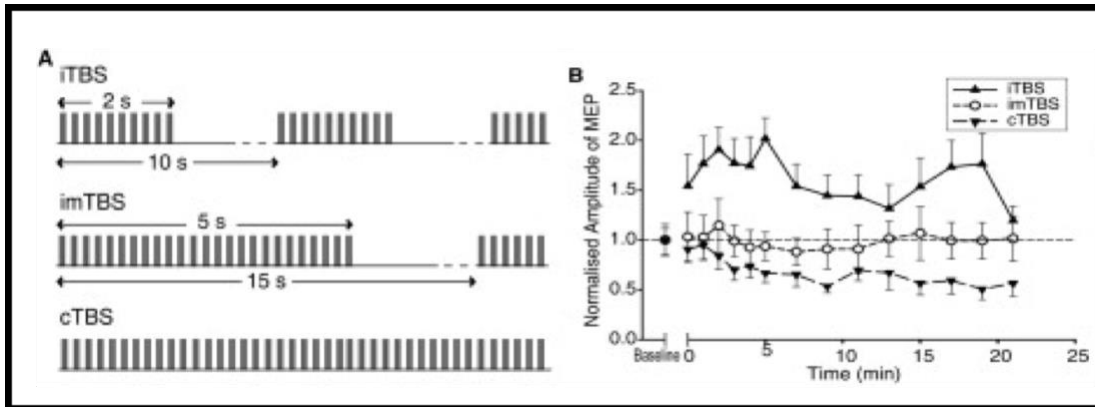
1.14 LE PARADIGME DE LA iTBS

La iTBS est un protocole de rTMS récent considéré comme pouvant apporter des modulations corticales plus durables dans le temps comparativement à la rTMS conventionnelle (Huang et al., 2005). Plus précisément, ce type de stimulation faciliterait la transmission synaptique de par sa nature intermittente, contrairement à une stimulation similaire qui en continu provoquerait une inhibition. Ce paradigme de facilitation synaptique a été démontré de façon courante chez des modèles animaux (Hess et al., 1996; Heynen & Bear, 2001). Le principe de la iTBS est qu'elle décharge des impulsions électromagnétiques de hautes fréquences sous forme de blocs répétés où les impulsions sont très rapprochées les unes des autres dans le temps (voir Figure 5).

Ce type de protocole, en plus d'induire une facilitation au niveau de la plasticité synaptique, pourrait également entraîner une plus grande durabilité des effets comparativement à la rTMS conventionnelle. Ceci a été démontré dans le cadre d'une étude comparant l'effet de différents types de paradigme de stimulation, lorsqu'appliqué au niveau du cortex moteur en mesurant l'excitabilité motrice via électromyographie (EMG, de l'anglais : *electromyography*) des potentiels moteurs évoqués (MEPs, de l'anglais: *motor evoked potentials*) enregistrée au niveau des muscles de l'index (Huang et al., 2005). Huang et collègues (2005) ont testé les protocoles de TBS suivants (tous constitués de 3 fois 50 Hz à chaque 200ms durant la stimulation) : 1. Pour la iTBS, un train de 2 secondes de stimulation répété à chaque 10 secondes durant 190 secondes pour un total de 600 impulsions; 2. Pour la TBS intermédiaire, un train de 5 secondes de stimulation répétée à chaque 15 secondes durant 110 secondes pour un total de 600 impulsions; 3. Pour la TBS continue, un train ininterrompu de 40 secondes de stimulation pour un total de 600 impulsions. Ils ont également comparé ces protocoles à une stimulation régulière à 15 Hz. Ils rapportent que le protocole de TBS continue eu pour effet d'inhiber l'amplitude des potentiels moteurs évoqués jusqu'à 30 minutes suivant la fin de la stimulation, alors que la TBS intermédiaire n'eut aucun effet et que la iTBS entraîna une facilitation (augmentation de l'amplitude) des potentiels moteurs évoqués (voir Figure 5). Ils rapportent également que la stimulation régulière à 15 Hz, même lorsqu'administrée avec le même nombre d'impulsions, ne pouvait reproduire les

effets des protocoles de TBS sur les potentiels moteurs évoqués. Ils interprètent donc ce dernier résultat comme témoignant de la nécessité des *burst* à haute intensité (50 Hz) des protocoles de TBS afin de produire des changements durables au niveau de l'excitabilité mesurée.

Figure 5. Paradigme de la iTBS.



A) Paradigme d'impulsions en blocs de la iTBS. B) Démonstration de l'effet facilitateur au niveau des potentiels moteurs évoqués. Schémas adaptés d'après (Huang et al., 2005).

Ainsi, dans le cadre de notre étude nous avons choisi d'employer le protocole de la iTBS qui est constitué de 3 *burst* à une fréquence de 50Hz pendant 2 secondes suivis d'une pause de 8 secondes, pour un total de 600 impulsions administrées (pour un total de 190 secondes par session). L'intérêt derrière l'utilisation de la iTBS dans le cadre d'essais cliniques est qu'en stimulant par blocs (*burst*) à haute intensité, il est possible d'induire de la LTP-like et donc de s'attendre à des bénéfices cliniques plus durables dans le temps chez nos patients.

1.15 VOLET SÉCURITAIRE DE LA iTBS

D'un point de vue plus méthodologique, l'évaluation de l'aspect sécuritaire représentait l'un des objectifs de mon travail de thèse. Il est important de noter que la rTMS a le pouvoir d'induire une crise d'épilepsie. En raison de la haute intensité de stimulation par bloc qu'emploie la iTBS, elle présente un risque encore plus élevé que la rTMS conventionnelle

quant à l'induction d'une crise d'épilepsie. Tout spécialement depuis le récent rapport de l'induction d'une crise d'épilepsie par stimulation à fréquence thêta continue (cTBS) du cortex moteur chez un sujet sain (Oberman & Pascual-Leone, 2009). Ainsi, puisqu'il s'agit d'un protocole de stimulation relativement nouveau et qui n'a jamais été testé sur des patients militaires avec PTSD, nous avons alloué une attention particulière à l'aspect sécurité. Nous avons par exemple utilisé des échelles de mesures des effets secondaires avant et après chaque séance de iTBS (voir Tableau 2 et Figure 6). Une crise d'épilepsie représente l'effet secondaire le plus sérieux, mais également le plus rare (a été rapportée 1 fois en 4500 sessions) puisque la rTMS est généralement bien tolérée (Oberman et al., 2011). Les principaux effets secondaires pouvant être rencontrés sont des maux de tête ou encore des douleurs au cou qui disparaissent peu après la stimulation. Dans une méta-analyse sur la sécurité de la iTBS, Oberman et collègues rapportent que les risques d'effets secondaires avec la TBS sont moindres, ou comparables aux risques encourus avec les protocoles de rTMS à HF.

La même équipe de chercheurs fait également état de plusieurs recommandations en matière de sécurité pour la iTBS (Oberman et al., 2011). Afin de minimiser les risques d'effets secondaires ou indésirables, tout spécialement l'occurrence de crise d'épilepsie, il est recommandé de former les chercheurs en charge de la stimulation. On conseille également d'avoir accès à des soins médicaux et/ou à un professionnel de la santé durant les sessions de stimulation. Il est également recommandé de ne pas stimuler à une intensité de plus de 100% du seuil moteur au repos, puisque ce fut le cas de l'individu ayant vécu une crise d'épilepsie suite à la TBS (Oberman et al., 2011). On y déconseille d'ailleurs la technique de détermination du seuil moteur via observation visuelle de contractions musculaires puisque cette technique a tendance à surestimer le seuil moteur. Plutôt, un système d'EMG serait à privilégier pour obtenir des résultats plus précis quant à l'activité électrique des muscles stimulés. Oberman et collègues soulève l'importance de s'assurer que les sujets à stimuler ne soient pas en état de manque de sommeil (ex. insomnie) ainsi que de modérer la consommation de caféine de ces derniers pour éviter d'augmenter le seuil d'excitabilité. Finalement, ils suggèrent de laisser s'écouler le moins de temps possible entre la détermination du seuil moteur et la stimulation TBS puisqu'il s'agit d'une mesure variable dans le temps (Oberman et al., 2011). Nous avons ainsi appliqué toutes ces recommandations dans le cadre de notre essai clinique.

Tableau 2. Questionnaire sur les effets secondaires de la iTBS administré avant et après chaque session stimulation

Symptômes	Sévérité	Lien	Notes
Mal de tête			
Douleur au cou			
Convulsions			
Brûlures au scalp			
Audition altérée			
Cognition altérée			
Difficultés de concentration			
Changement aigu de l'humeur			
Autre (spécifier)			

Cotation sévérité : 1- absent, 2- léger, 3- modéré, 4- sévère

Cotation du lien : 1- aucun, 2- éloigné, 3- possible, 4- probable, 5- certain

Figure 6. Questionnaire sur l'humeur administré avant et après chaque session de stimulation

En ce moment, je me sens :

Calme		Agité
Alerte		Somnolent
Confus		Allumé
Fort		Faible
Satisfait		Insatisfait
Inquiet		Non-concerné
Vif d'esprit		Au ralenti
Tendu		Relaxé
Attentif		Négligeant
Inapte		Compétent
Content		Triste
Hostile		Amical
Intéressé		Indifférent
Silencieux		Sociable

*Continuum où les individus devaient tracer un trait à l'intérieur de la boîte associée à chacun des items en fonction de ce qui représentait le mieux leur état à ce moment.

2. OBJECTIFS ET HYPOTHESES DE LA THÈSE

- **2.1 Évaluation de la sécurité et de l'efficacité clinique de la iTBS à diminuer les symptômes liés au PTSD chez nos patients avec PTSD.**

L'objectif principal de cette étude était de tester la sécurité, la tolérabilité, ainsi que la capacité d'un récent paradigme de stimulation (iTBS) appliquée sur le DLPFC droit à diminuer la sévérité des symptômes associés au PTSD (PTSD, anxiété et dépression) et améliorer la qualité de vie chez un groupe d'adultes militaires ayant reçu un diagnostic de PTSD. Ceci a été testé en comparant les effets cliniques, immédiatement après, et 1 mois après 5 sessions de iTBS active (à raison d'une session par jour durant 5 jours consécutifs) à la iTBS placebo sur deux groupes de 14 patients avec PTSD.

Notre hypothèse principale était que la iTBS serait sécuritaire et bien tolérée par tous les patients et que ceux recevant la iTBS active montreraient une diminution significative de la sévérité des symptômes PTSD, dépressifs et anxieux ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie comparativement à ceux recevant la iTBS placebo.

Cette hypothèse se basait sur les résultats d'études antérieures ayant démontré la sécurité (Chistyakov et al., 2010; Hong et al., 2015), ainsi que le potentiel clinique de la rTMS chez des patients avec PTSD (Boggio et al., 2010; Cohen et al., 2004; Grisaru et al., 1998; Isserles et al., 2013; McCann et al., 1998; Osuch et al., 2009; Rosenberg et al., 2002; Watts et al., 2012). Ces études ont non seulement rapporté des bénéfices quant aux symptômes PTSD, mais également anxieux et dépressifs, ce qui devrait contribuer à une amélioration de la qualité de vie. De façon plus spécifique, ceci a été démontré en ciblant le DLPFC droit (Boggio et al., 2010; Cohen et al., 2004; Karsen et al., 2014; Watts et al., 2012), ainsi qu'en utilisant un paradigme de rTMS à haute fréquence (Boggio et al., 2010; Cohen et al., 2004; Isserles et al., 2013) (voir Tableau 1 pour détails).

- **2.2 Évaluation de la modulation du biais attentionnel envers les stimuli exprimant de la colère par la iTBS chez nos patients avec PTSD.**

Sous-objectif 1 (cognition). Déterminer les effets de la iTBS sur les performances cognitives lors de tâches incluant un paradigme de biais attentionnel chez les patients avec PTSD. Ceci a été fait en mesurant avant et après les 5 jours de iTBS, leurs performances cognitives aux tâches du Dot Probe ainsi que du RSVP.

Notre hypothèse était que le biais attentionnel serait modifié envers les stimuli exprimant de la colère chez le groupe de patients recevant la iTBS active comparativement au groupe recevant la iTBS placebo.

Cette hypothèse se basait sur des études antérieures ayant rapporté que la rTMS, lorsqu'appliquée au niveau du DLPFC pouvait modifier le biais attentionnel envers des stimuli de valence émotionnelle chez différents types de population incluant les troubles anxieux (Balconi & Ferrari, 2013; d'Alfonso et al., 2000; Honk et al., 2006). Par ailleurs, plusieurs études ont également rapporté un biais attentionnel envers les stimuli exprimant de la colère chez les sujets avec PTSD (El Khoury-Malhame et al., 2011; Fani et al., 2012; McNally et al., 1990; Todd et al., 2015). D'autant plus qu'il existe une association entre la présence d'un biais attentionnel envers des stimuli menaçants (traduisant des stratégies d'adaptation déficientes) et une plus importante sévérité de symptômes de PTSD (Schoorl et al., 2014).

- **2.3 Évaluation de la modulation de la FC à partir du DLPFC droit par la iTBS chez nos patients avec PTSD.**

Sous-objectif 2 (FC au repos). Déterminer les effets de la iTBS au niveau de la connectivité cérébrale fonctionnelle au repos. Ceci a été fait en mesurant avant et après les 5 jours de iTBS, les changements de connectivités entre le DLPFC droit avec les autres régions du cerveau par fMRI chez les patients avec PTSD.

Notre hypothèse était que la FC augmenterait entre le DLPFC droit et des régions préfrontales, ainsi qu'avec des structures du système limbique chez le groupe de patients recevant la iTBS active comparativement au groupe recevant la iTBS placebo.

Cette hypothèse se basait sur des études antérieures ayant rapporté que la rTMS pouvait moduler la FC entre différentes régions chez des populations cliniques et que ces augmentations de connectivité seraient associées avec une réduction de la sévérité des symptômes (Chou et al., 2015; Dunlop et al., 2015; Kang et al., 2016; Mitaki et al., 2016). Par ailleurs, des études ont rapporté des anomalies chez les sujets avec PTSD au niveau de l'activité fonctionnelle tant durant le traitement de stimuli avec différentes valences émotionnelles (Etkin & Wager, 2007) qu'au repos - *resting state* (Rabinak et al., 2011; Sripatha et al., 2012). Nous avons choisi de mesurer les changements de FC à partir du DLPFC droit (*seed*) puisqu'il s'agissait du site de stimulation pour la iTBS et que des changements de connectivité seraient plus susceptibles d'y être perçus.

- **2.4 Évaluation de la modulation des taux de métabolites NAA et GABA par la iTBS chez les patients avec PTSD.**

Sous-objectif 3 (métabolites). Déterminer les effets de la iTBS sur les taux de métabolites (c.-à-d. le NAA et le GABA) au niveau des DLPFC droit et gauche et de l'ACC chez les patients avec PTSD. Ceci a été fait en mesurant avant et après les 5 jours de iTBS, les concentrations de métabolites via MRS chez les patients avec PTSD.

Notre hypothèse était que les concentrations de NAA et de GABA augmenteraient chez le groupe de patients recevant la iTBS active comparativement au groupe recevant la iTBS placebo.

Cette hypothèse se basait sur des études antérieures ayant rapporté que la rTMS pouvait augmenter les taux de NAA (Fregni et al., 2011) ainsi que de GABA (Stagg et al., 2009). Par ailleurs, des études ont rapporté des concentrations anormalement basses de NAA (De Bellis et al., 2000) ainsi que de GABA (Vaiva et al., 2004) chez les sujets avec PTSD, comparativement à des sujets contrôles. De plus, de bas taux de NAA (Grachev & Apkarian,

2000) ainsi que de GABA (Hasler et al., 2010) ont tous deux été suggérés comme marqueurs potentiels liés au stress.

- **2.5 Évaluation de la modulation des taux de cortisol par la iTBS chez les patients avec PTSD.**

Sous-objectif 4 (cortisol). Déterminer les effets de la iTBS sur les niveaux de cortisol chez les patients avec PTSD. Ceci a été fait en mesurant avant, après, et 1 mois après les 5 jours de iTBS, leurs concentrations de cortisol salivaire (au réveil et 30 minutes plus tard).

Notre hypothèse était que les taux de cortisol augmenteraient chez le groupe de patients recevant la iTBS active comparativement au groupe recevant la iTBS placebo.

Cette hypothèse se basait sur le fait qu'il a été démontré que la rTMS à HF, lorsqu'appliquée au niveau du DLPFC bilatéralement, pouvait entraîner une augmentation de la concentration de cortisol (George et al., 1996). Des études ont par ailleurs rapporté des taux plus bas de cortisol chez les sujets avec PTSD (Meewisse et al., 2007; Olf et al., 2007; Wessa et al., 2006). De plus, des augmentations de cortisol ont été associées à une amélioration du niveau de l'état de santé chez des sujets avec PTSD (Wessa et al., 2006; Wingenfeld et al., 2012; Zohar et al., 2011).

3. ARTICLE

Effects of a 5-day intermittent theta burst stimulation regimen over the right dorsolateral prefrontal cortex on clinical, cognitive and neurobiological aspects in military personnel with posttraumatic stress disorder.

3.1 RÉSUMÉ

Introduction : Le trouble de stress post-traumatique (PTSD) est une condition psychiatrique affectant jusqu'à 30% de la population militaire. Malgré l'existence de plusieurs traitements comme la psychothérapie et la pharmacothérapie, les taux de rémission en PTSD demeurent sous les 50%. Il est donc crucial de développer de nouveaux traitements.

Objectifs et hypothèses : Notre objectif était de tester les effets de la stimulation dite *intermittent theta burst* (iTBS) sur des mesures cliniques, cognitives et neurobiologiques chez des patients avec un diagnostic de PTSD.

Méthodologie : Cette étude était randomisée en double aveugle et contrôlée par condition placebo, avec un suivi à un mois suivant la iTBS. 28 patients militaires avec PTSD ont reçu 5 sessions de iTBS, active ou placebo (à raison d'une session par jour, sur 5 jours consécutifs), au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral droit. Nous avons collecté des données cliniques, cognitives et neurobiologiques avant et après les 5 séances de iTBS. Les mesures cliniques consistaient en des échelles standardisées auto-rapportées mesurant les symptômes de PTSD, d'anxiété, de dépression et la qualité de vie (MPSS, BDI, BAI et OQ-45.2, respectivement). Les mesures cognitives consistaient en deux tâches attentionnelles (*Dot probe* et *Rapid serial visual presentation*) évaluant le biais attentionnel envers des stimuli émotionnels. Les mesures neurobiologiques consistaient en la connectivité fonctionnelle et les métabolites tels que mesurés via imagerie par résonance magnétique, ainsi que le cortisol salivaire.

Résultats : La iTBS s'est avérée sécuritaire et bien tolérée par les patients. Nous avons rapporté une interaction significative Stimulation X Temps indiquant une amélioration au niveau de la qualité de vie entre les deux groupes, mais aucune interaction significative pour les symptômes de PTSD, d'anxiété et de dépression. Toutefois, nous rapportons une

diminution de la sévérité des symptômes au fil du temps pour toutes les échelles cliniques chez les deux groupes. Nous n'avons rapporté aucune interaction significative de la iTBS sur le biais attentionnel. Une augmentation significative de la connectivité entre le DLPFC droit et le mPFC ainsi que le noyau caudé a été observée chez les patients ayant reçu la iTBS active comparativement à ceux ayant reçu la iTBS placebo. En raison de la mauvaise qualité des données de spectroscopie, nous n'avons pas procédé aux analyses statistiques. Nous rapportons une interaction significative Stimulation X Temps indiquant une augmentation du niveau de cortisol salivaire chez les patients ayant reçu la iTBS active comparativement aux patients ayant reçu la iTBS placebo.

Conclusion : La iTBS semble sécuritaire et démontre un potentiel à améliorer la qualité de vie des patients avec PTSD. La iTBS active semble moduler certains substrats neurobiologiques pertinents au PTSD tel que la connectivité fonctionnelle entre des régions clés de cette pathologie ainsi que la concentration de cortisol salivaire. L'augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le DLPFC droit et le cortex préfrontal médian pourrait refléter une amélioration de la régulation émotionnelle puisque ces deux régions ont été identifiées comme étant impliquées dans cette fonction. En lien avec cette littérature, nous croyons que l'augmentation des concentrations en cortisol induite par la iTBS pourrait être associée à une réponse plus adaptée au stress chez les sujets avec PTSD. D'autres études utilisant la iTBS avec des protocoles de stimulation sur une plus longue période de temps seront nécessaires afin de mieux déterminer le potentiel clinique de la iTBS comme traitement chez des patients avec PTSD.

3.2 ABSTRACT

Word count: 7740
Abstract word count: 425
Number of figures: 5
Number of tables: 5

Title: Effects of a 5-day intermittent theta burst stimulation regimen over the right dorsolateral prefrontal cortex on clinical, cognitive and neurobiological aspects in military personnel with posttraumatic stress disorder.

Running title: Clinical, cognitive and neurobiological effects of iTBS in PTSD.

Keywords: PTSD, rTMS, iTBS, DLPFC, cortisol, functional connectivity.

Authors: Jean Levasseur-Moreau¹, Marine Mondino¹, Emmanuelle Renauld¹, Jean Leblond¹, Luc Hébert¹, Jean-Martin Beaulieu¹, Mathieu Bilodeau¹, and Shirley Fecteau¹

Affiliations: ¹Université Laval, Faculté de médecine. 2325 rue de l'Université, Quebec City, QC, Canada, G1V 0A6.

Correspondence should be addressed to shirley.fecteau@fmed.ulaval.ca; 418-656-2131

Abstract

Introduction: Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a psychiatric condition affecting up to 30% of the military population. Despite several existing treatments, such as psychotherapy and pharmacotherapy, remission rates in PTSD remain below 50%. There is thus a need to develop novel therapeutic approaches.

Objectives and hypotheses: We aimed at testing the effects of intermittent theta burst stimulation (iTBS) on clinical, cognitive and neurobiological measures in military personnel diagnosed with PTSD.

Method: This study was a two-arm, 1-month prospective, double blind, randomized, sham-controlled study. Twenty-eight patients received iTBS sessions applied over the right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) for 5 consecutive days. We collected clinical, cognitive and neurobiological measures before and after the iTBS regimen. Clinical measures were symptoms of PTSD, anxiety, depression as well as quality of life, using the MPSS, BDI, BAI and OQ-45.2, respectively. Cognitive measures were the attentional bias for emotional stimuli using the Dot probe and Rapid serial visual presentation tasks. The neurobiological variables were MRI resting state functional connectivity and brain metabolites concentrations, as well as salivary cortisol.

Results: The iTBS was well tolerated and no adverse events occurred. There was a significant Stimulation x Time interaction indicating an increase in quality of life, but no significant interactions for PTSD, anxiety or depression symptoms. Both groups significantly improved from baseline on all clinical scales. There was no Stimulation x Time interaction on attentional bias at the Dot probe and Rapid serial visual presentation tasks. In regards to fMRI, there was a significant change in functional connectivity between the right DLPFC seed and the medial prefrontal cortex and the right caudate nucleus after patients received active as compared to sham iTBS. Statistical analyses were not performed on metabolites concentrations due to poor data quality. There was also a significant Stimulation x Time interaction, indicating increased cortisol levels after patients received active but not sham iTBS.

Conclusion: iTBS appears safe and shows potential in improving quality of life in patients with PTSD. We also reported that iTBS can modulate neurobiological aspects in patients with PTSD including resting state functional connectivity and cortisol level. The increased connectivity between the right DLPFC seed and the medial prefrontal cortex could reflect an

improved emotional regulation as both regions have been implicated in this function. In line with the literature, we believe the increased cortisol concentration induced with the active iTBS might be associated with a healthier response to stress in PTSD. Research on the effects of iTBS on patients with PTSD using longer stimulation protocols could help in providing a better grasp of its clinical potential.

Introduction

Posttraumatic stress disorder (PTSD) is a psychiatric disorder that can develop after a person is exposed to a traumatic event, such as warfare, sexual assault, car accident or other threats on a person's life. PTSD symptoms involve re-experiencing (e.g., flashbacks of the traumatic event), avoidance (e.g., of people, feelings or situations that trigger the traumatic memories), negative alterations in cognition and mood, and arousal (e.g., hypervigilance) (American Psychiatric Association, 2013). It represents a tremendous burden for the patient, his family, and society. Lifetime prevalence of PTSD is around 8,7% among the adult population (American Psychiatric Association, 2013) and has been reported to be as high as 30,5% among military population (Thomas et al., 2010). Indeed, military personnel present higher risk of developing PTSD since they are most likely to be exposed to traumatic events during military deployment.

Available treatments for PTSD include pharmacological (e.g., serotonin-specific reuptake inhibitors, and norepinephrine-specific reuptake inhibitors; (Jeffreys et al., 2012) and psychological approaches (e.g., cognitive behavioral therapy, exposure therapy; (Mabey et al., 2014). However, response rates remain low (Canadian Institute for Military and Veteran Health Research, 2011; Stein et al., 2012) and pharmacological treatments often occur with considerable side effects (Zhang & Davidson, 2007). Therefore, there is a need for developing novel therapeutic approaches for PTSD.

Proof-of-concept studies reported promising results in alleviating PTSD symptoms with the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) when applied over the right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (Boggio et al., 2010; Cohen et al., 2004; Nam et al., 2013; Osuch et al., 2009; Oznur et al., 2014; Watts et al., 2012). Findings also indicate that rTMS induced greater clinical impact on PTSD symptoms when delivering higher (10Hz) than lower (1Hz) frequencies (Cohen et al., 2004) and targeting the right as compared to the left DLPFC (Boggio et al., 2010). It could thus be hypothesized that intermittent theta burst stimulation (iTBS) would be a valuable method to reduce PTSD symptoms as iTBS is believed to produce longer lasting effects than conventional rTMS (Gamboa et al., 2011; Huang et al., 2005).

Although previous rTMS studies have shown encouraging results on decreasing PTSD symptom severity, few have tested the effects on cognitive and neurobiological correlates of PTSD. The attentional bias (AB) toward threatening stimuli (i.e., a processing of information that operates automatically in favor of a particular emotional valence (Williams et al., 1996)) has been proposed as a potential hallmark of PTSD (Hayes et al., 2012). More precisely, AB using emotional faces have been reported toward (Fani et al., 2012) and away (Sipos et al., 2014) from threatening stimuli (i.e., faces displaying anger) in subjects with PTSD. Previous studies have shown the ability of rTMS applied over the right or left DLPFC to modulate AB in different populations, including anxiety disorders (Balconi & Ferrari, 2013; d'Alfonso et al., 2000; Sagliano et al., 2016). It can thus be hypothesized that iTBS would modulate AB in PTSD.

In regards to the neurobiology of PTSD, resting-state functional connectivity MRI (rsFC-fMRI) studies reported that elevated symptom severity in PTSD was associated with decreased rs-FC of the right anterior lateral PFC with the medial prefrontal cortex (mPFC) seed (Clausen et al., 2017). Further, magnetic resonance spectroscopy (MRS) studies have shown lower NAA (Schuff et al., 2001) and GABA (Rosso et al., 2014) levels in subjects with PTSD as compared to healthy controls. Finally, another well-studied biological aspect relevant in PTSD is the cortisol concentration. Studies suggest that lower cortisol levels are associated with PTSD compared to healthy and trauma-exposed controls (Wessa et al., 2006; Wingenfeld et al., 2012) and that an increase in cortisol levels is associated with symptoms alleviation (Meewisse et al., 2007; Pierce & Pritchard, 2016).

The primary aim of the current study was thus to assess the safety, tolerability and clinical potential of a 5-day iTBS regimen in military adults with PTSD. The secondary aim was to characterize the effects of this iTBS regimen on AB for threatening stimuli as well as neurobiological outcomes of MRI (rsFC-fMRI, MRS) and salivary cortisol levels in patients with PTSD.

Materials and methods

Overall design

We conducted a 1-month prospective, sham-controlled, randomized, double-blind, and parallel design with 28 military personnel diagnosed with PTSD who received 5 sessions of active or sham iTBS delivered over the right DLPFC. We assessed safety and tolerability and collected clinical and cortisol measures before, after and 1 month after the end of the iTBS regimen, as well as cognitive and MRI measurements before and after the iTBS regimen. Blinding was also assessed for both patients and outcome assessors.

Sample size calculation

The sample size was calculated using *G power 3.1* based on data from a previous similar PTSD rTMS study (Boggio et al., 2010). In this study, the authors found that active 20Hz rTMS over the right DLPFC, as compared to sham rTMS induced a significant reduction in symptoms severity of 35.3% from baseline to day 5. For F-test related to repeated measures ANOVA within-between factors, with an effect size of 0.35, a statistical power detection of 95%, and an alpha error probability of 0.05% considering 2 stimulation (Active, Sham) and 3 time conditions (Pre-iTBS, Post-iTBS, Follow-up), we calculated that a sample size of 28 participants (14 per group) was sufficient to reach statistical significance. We also predicted an attrition rate of 13.3% in Boggio and colleagues (2010).

Participants

Thirty-seven military personnel from the Canadian Forces diagnosed with combat-related PTSD (by military psychiatrists), were recruited between March 2015 and July 2016 at the Valcartier Healthcare Center. They were diagnosed with PTSD according to the DSM-5 criteria (American Psychiatric Association, 2013). Main inclusion criteria included a PTSD Checklist-Military Version (PCL-M) (Weathers et al., 1993) score greater than 50 at the initial assessment, and greater than 35 at the screening visit, no history of neurological conditions or other psychiatric conditions than PTSD, anxiety, depression and tobacco use disorders, and the date of the traumatic event had to be less than 25 years ago. Patients also had to be stable on psychotherapy and medications for at least 3 weeks prior entering the study. Written informed consent was obtained from patients prior to inclusion in the study. The study was approved by the local Institutional Review Boards and registered to the Clinicaltrials.gov (NCT02542709).

From the 37 enrolled patients, 28 completed the study (see **Figure 1** for study flowchart and **Table 1** for demographic data). At the time of the study, 25 out of 28 the patients received combined pharmacotherapy and psychotherapy (twice per week to once every two months). Twenty-five out of the 28 patients were on antidepressants (escitalopram, citalopram, duloxetine, mirtazapine, desvenlafaxine, trazodone, vortioxetine), 19 on benzodiazepines (alprazolam, lorazepam, clonazepam, fluoxetine, zolpidem, temazepam, zopiclone), 8 on antipsychotics (quetiapine), 5 on cannabinoid agents (nabilone), and 3 patients were on stimulants (methylphenidate). Also, from the 28 patients, 17 patients had comorbid generalized anxiety disorders and 25 had comorbid major depressive disorders.

Insert Figure 1 and Table 1 about here

Transcranial magnetic stimulation

Patients received daily iTBS sessions for 5 consecutive days at the same time of the day (between 7:00 and 10:00 am). iTBS was delivered using the Magstim Rapid² stimulator (Magstim Company Limited, UK) with a figure-of-eight double air film coil (7 cm in diameter). The iTBS paradigm consisted of bursts of three pulsations at 50Hz repeated at intervals of 200ms for a total duration of 190s and a total of 600 pulses. Stimulation intensity was set at 80% of each individual's active motor threshold (aMT) determined before each iTBS session. AMT was defined following guidelines from the International Federation of Clinical Neurophysiology. Ag-AgCl EMG surface electrodes were placed in a belly-tendon montage over the first dorsal interosseous (FDI) muscle of patients left hand. AMT was defined as the minimum single pulse TMS intensity required to induce motor evoked potentials in the left FDI of greater than 200µV peak-to-peak amplitude on more than five out of ten consecutive trials while the FDI was held at approximately 20% of the maximal contraction as indicated on a commercial scale. AMT was performed using a figure-of-eight coil (7 cm in diameter). Sham stimulation consisted of the same procedure used for active iTBS. The sham coil did not emit any magnetic pulses but produced similar clicking sounds as for the active stimulation condition. Both aMT and iTBS were conducted with a frameless stereotactic neuronavigation system (Brainsight Rogue Research Inc., Canada) at each session in an online fashion. The DLPFC target was determined on the patient's T1-weighted MRI scan using anatomical landmarks ($x = 35$, $y = 39$, $z = 27$).

Safety and tolerability assessment

Side effects were collected at each iTBS session using a standardized questionnaire (e.g., headache, neck pain). For each side effect, patients were asked to rate the severity from 1 (none) to 4 (severe) for each item before and after the iTBS. Raw ratings were entered into a repeated measures ANOVA with Stimulation (Active, Sham) as a between factor and Time (Pre-iTBS, Post-iTBS) and Session (Sessions 1 to 5) as within factors.

Mood was also assessed before and after each iTBS session using a self-reported questionnaire composed of 14 visual analogue scales (VAS) evaluating the several aspects of mood (i.e., calm / restless; alert / drowsy; confused / enlightened; strong / weak; satisfied / unfulfilled; worried / unconcerned; fast mind / slow mind; tense / relax; attentive / neglectful; inept / competent; happy / sad; hostile / friendly; interested / indifferent; quiet / sociable). Raw ratings were entered into a repeated measures ANOVA with Stimulation (Active, Sham) as a between factor and Time (Pre-iTBS, Post-iTBS) as well as Session (Sessions 1 to 5) as within factors.

Clinical assessment

We assessed clinical symptoms on Friday mornings (before-, right after-, and one month following the iTBS sessions). We measured symptoms of PTSD with the Modified PTSD Symptom Scale (MPSS-SR) (Falsetti et al., 1993), symptoms of anxiety with the Beck Anxiety Inventory (BAI) (Beck et al., 1988), symptoms of depression with the Beck Depression Inventory (BDI) (Beck et al., 1961), and quality of life with the Outcome Questionnaire-45 (OQ-45.2) (Lambert & Finch, 1999). Raw scores of each clinical scale were entered into a repeated measures ANOVA with Stimulation (Active, Sham) as a between factor and Time (Pre-iTBS, Post-iTBS, Follow-up) as a within factor.

Cognitive assessments

We assessed AB for threat stimuli using two well-known cognitive tasks evaluating attention in spatial (i.e., Dot probe task) and temporal dimension (i.e., Rapid serial visual presentation (RSVP)). The two tasks were programmed using Matlab (MathWorks) on a computer with a color monitor (1680 X 1050 pixels at 60Hz) and patients were seated 60-75cm from the

screen. For both tasks, facial expressions were taken from the NimStim Face Stimulus Set (Tottenham et al., 2009). Photos of helmets from the Canadian forces were added onto the stimuli using Photoshop to promote the ecological value of stimuli for our military patients.

For the Dot probe task (MacLeod et al., 1986), patients were presented with 64 different pairs of facial expressions (anger/neutral or neutral/neutral) at each visit (Pre-iTBS, Post-iTBS). Facial expressions were either presented as unmasked (i.e., presented for 1500ms) or as masked (i.e., presented for 100ms then masked for the remaining 1400ms). A target "*" then appeared on the left or on the right, replacing one of the previously displayed facial expressions. Patients were instructed to indicate as quickly and accurately as possible the location of the target using arrow keys. Motor responses (reaction time (RT) in ms) were recorded. Each trial started with a black fixation cross displayed on the middle of a white screen at variable presentation times. Before the experimental task, practice trials were administered so patients would get familiarized with the task. The AB score was calculated by subtracting the mean RT when the probe was congruent (i.e., when the probe replaced the face displaying an anger expression) to mean RT when the probe was incongruent (i.e., when the probe replaced the face displaying a neutral expression) for each condition (masked and unmasked). Answers were only kept when the probe location was correctly identified. RT shorter than 200ms or longer than 2000ms and RT exceeding 2SD above each patient's mean RT for each experimental condition were rejected from the analyses. AB scores were entered into a repeated measures ANOVA with Stimulation (Active, Sham) as a between factor and Time (Pre-iTBS, Post-iTBS) as a within factor separately for each masking condition (masked or unmasked).

For the RSVP task (Weichselgartner & Sperling, 1987), patients were presented with streams of quickly succeeding facial expressions (anger or neutral). Each stream was composed of two targets (unmasked faces) and fillers (masked neutral faces). Patients were instructed to identify as accurately as possible the sex associated with the first target (T1, which was always neutral) and the emotion associated with the second target (T2, which expressed either an anger or a neutral expression) at the end of each stream. Verbal responses were recorded. Pictures presentation was randomized across patients, stimulation conditions (Active, Sham), and time point conditions (Pre-iTBS, Post-iTBS). Each stream started with a black fixation cross displayed on the middle of a white screen during 1500ms. Each picture

was displayed at a rate of 10Hz (onset asynchrony of 100ms). We used 5 different lags between T1 and T2 (100ms, 200ms, 300ms, 400ms, 500ms). Before the experimental task, practice sequences were administered so patients would get familiarized with the task. Patients were seated 60-75cm from the screen. The AB score was calculated by subtracting the number of good answers at lag 2 (200ms, where the performance is believed to be poorer) to the number of correct answers at lag 5 (500ms, where the performance is believed to be optimal) for each emotion. A correct answer was considered as such if both the emotion in T2 and the sex in T1 were accurately identified. AB scores were entered into a repeated measures ANOVA with Stimulation (Active, Sham) as a between factor and Time (Pre-iTBS, Post-iTBS) as a within factor for each emotion (Angry, Neutral).

Magnetic resonance imaging acquisition

We acquired anatomical, functional and spectroscopy MR scans with a Philips 3-tesla Achieva scanner (Philips Healthcare, Best, The Netherlands). Specifically, we first acquired T1-weighted structural images with a magnetization prepared rapid acquisition gradient-echo sequence: repetition time (TR) = 8.2ms, echo time (TE) = 3.7ms, field of view (FoV) = 250mm, flip angle = 8°, 256 × 256 matrix, 180 slices/volume, slice thickness = 1mm, no gap. We then acquired 5-min eyes open resting state BOLD images (TR = 3000ms, TE = 30ms, FoV = 224 × 224 × 140mm, flip angle = 70°, dynamic scans = 100, no gap). Finally, we acquired magnetic resonance spectroscopy using the MEGA PRESS acquisition sequence (Mescher et al., 1998). The MEGA PRESS spectra were acquired from 3 × 3 × 3 cm³ voxels using the following parameters: TR = 2000ms, TE = 68ms, spectral bandwidth = 2000Hz, 2048 samples with 320 averages, and 14-ms Gaussian editing pulses applied to the GABA spins either at 1.9ppm or at 7.46ppm in an interleaved fashion. In this acquisition protocol (Mullins et al., 2014), the signal detected at 3.02ppm results in a GABA signal that is contaminated by macromolecular and homocarnosine signal and often referred as GABA+. We collected metabolites in 3 voxels of interest (VOIs) in randomized order across patients; right DLPFC, left DLPFC and anterior cingulate cortex (ACC). The right and left DLPFC VOIs were placed over the middle frontal gyrus corresponding to Brodmann areas 9 and 46. The ACC VOI was placed from a midsagittal T1-weighted slice in the anterior part of the PFC, anterior to the genu part of the corpus callosum and centered from the midline axial plan.

Resting-state functional connectivity magnetic resonance imaging assessment

Anatomical data were skull-stripped using `aparc+aseg` labels from FreeSurfer (Fischl, 2012) and conformed to 256 x 256 x 256 data. They were then normalized to MNI using non-linear registration (3dQwarp) in the AFNI (17.0.18) software package (Cox, 1996). Functional BOLD data were preprocessed, normalized to MNI coordinates, and analyzed using standard preprocessing pipeline with AFNI. More specifically, the first 3 TRs were removed. We then performed despiking, time-shifting, slice-timing correction, head motion correction, normalization to MNI template and spatial smoothing with a 6mm full-width at half maximum Gaussian spatial filter, and a regression analysis including the average parameters from the motion correction and number of outliers as regressors and including band-pass filtering (0.01 – 0.1Hz) using AFNI's 3dDeconvolve command. All TRs with motion larger than 0.3mm or outliers higher than 0.1 were censored. Data with more than 65 censored TR out of 97 were discarded. fMRI analyses were thus performed on 12 patients from the active stimulation group and 12 patients from the sham stimulation group due to movement artifacts.

We performed seed-based analyses to compute whole-brain correlation maps. We used a 5mm sphered seed on the right DLPFC (rDLPFC; MNI coordinates: $x = 35$, $y = 39$, $z = 27$), which correspond to the mean coordinates used for each patient's stimulation site. Averaged time courses were extracted from the right DLPFC seed for each patient and linear correlation coefficients between the seed time course and the time courses for all other voxels in the brain were computed using the 3dTcorr1D AFNI command. Correlation coefficients were then transformed to z-values using the Fisher r-to-z transformation. We then used a factorial design for ANOVA using AFNI command 3ANOVA3 with Stimulation (Active and Sham; between subject; fixed effect) and Time (Pre-iTBS and Post-iTBS; within subject; fixed effect) as main factors. The variable Subject was treated as a repeated-measures factor nested within Stimulation (random effect). Statistical significance of the interaction was determined by cluster-level inference using AFNI'S 3dClustSim function. This function applies the Monte Carlo simulation using both the individual voxel probability threshold and the cluster size to calculate the probability of detecting a false positive. Statistical threshold was set at $p\text{-value} \leq .05$ to determine that a cluster with a minimum of 65 voxels would be necessary to keep the probability of getting a single false positive cluster at .05. To further investigate the characteristics of the interaction, post hoc analyses were conducted using t tests constrained to the significant Stimulation x Time interaction mask. For post hoc analyses, threshold was set at a cluster extent of 8 voxels and a voxel significance level of .05. The label of each

cluster was defined according to each cluster's peak coordinates using AFNI's atlas (TT_Daemon).

Magnetic resonance spectroscopy assessment

We analyzed GABA measurements with Gannet 2.0 (Edden et al., 2014) and NAA measurements with Tarquin 4.3.4 (Wilson et al., 2011; Mullins et al., 2014). Metabolite levels were calculated relative to the unsuppressed water signal from the same VOI. We assessed quantification reliability of Tarquin results with Cramer-Rao lower bounds, with a Cramer-Rao lower bound value >20% considered unreliable. For NAA concentrations, 5 patients were excluded for the left DLPFC VOI (3 from the Active iTBS group), 6 patients for the right DLPFC VOI (3 from the Active iTBS group), and 5 patients for the ACC VOI (3 from the Active iTBS group) due to poor data quality. For GABA concentrations, 6 patients were excluded for the left DLPFC VOI (3 from the Active iTBS group), 6 patients for the right DLPFC VOI (2 from the Active iTBS group), and 4 patients for the ACC VOI (2 from the Active iTBS group). Because of too many patient exclusions we did not further analyze MRS data.

Cortisol assessment

Passive saliva samples (2ml) were collected at the time of awakening and 30 minutes after awakening. Patients were granted with a saliva kit to bring home and instructed to avoid brushing their teeth, eating or drinking before providing samples (Clow et al., 2004). Samples were preserved at -20°C until batch cortisol concentration determination at the Centre for Studies on Human Stress (<http://www.humanstress.ca>) using high sensitivity ELISA kits (Salimetrics). Samples were centrifuged at 3000 rpm for 15 minutes. Detection range was between 0.012 to 3dl and each sample was assayed in duplicates and then averaged. Cortisol concentrations at awakening and 30 minutes after awakening were entered into a generalized linear model with Stimulation (Active, Sham) as a between factor and Time (Pre-iTBS, Post-iTBS, Follow-up) as a within factor. We used a gamma distribution and a log link because it provided the best fit for our positively skewed data as in previous studies assessing cortisol concentrations (Murray-Close et al., 2008; Rudolph et al., 2016).

Statistical analyses for safety and tolerability, clinical, cognitive and cortisol assessments were performed using SPSS (IBM statistics, version 21). If effects were found at $p\text{-value} \leq .05$, post hoc analyses were performed with Fisher least significant difference.

Results

Demographic characteristics

There was no significant difference between the active group and the sham group regarding demographic characteristics, such as sex (Fisher's Exact Test; $p = .759$; see **Table 1**), age ($t(26) = -.888$; $p = .383$), time since trauma ($t(26) = -0.143$; $p = .887$), years of education ($t(26) = -0.925$; $p = .364$) and handedness ($p = 1$).

Safety and tolerability

Stimulation was well tolerated as shown in the flowchart (**Figure 1**). One patient dropped out at the first iTBS session because of discomfort during delivery of the first few active pulses. Reported side effects are presented in **Table 2**. The most frequently reported side effects were headache and neck pain from both stimulation groups. There was no significant Stimulation x Time x Session; Time x Session; Stimulation x Session; or Session x Time interaction, nor Stimulation or Time effect for any of the 8 reported side effect items (all $p \geq .05$, see **Supplementary Table 1** for details). There was a main effect of Session for the neck pain item ($F_{1, 26} = 2.868$; $p = .027$).

Insert Table 2 about here

Regarding mood assessment, scores at VAS are presented in **Table 3**. There was no interaction of Stimulation x Time x Session or Stimulation x Session for any of the 14 reported ratings (all $p \geq .05$, see **Supplementary Table 2** for details). There was a significant interaction of Time x Session for the “calm / restless” ($F_{1, 26} = 3.258$; $p = .034$), “confused / enlightened” ($F_{1, 26} = 3.403$; $p = .036$), and “worried / unconcerned” ratings ($F_{1, 26} = 3.606$; $p = .018$). Post hoc analyses revealed that there was a difference at session 2 for the “calm / restless” item ($p = .007$); at session 1 for both “confused / enlightened” ($p = .009$) and “worried / unconcerned” ratings ($p = .044$). There was also a significant interaction of Stimulation x Time for the “alertness / drowsiness” rating ($F_{1, 26} = 6.987$; $p = .014$). Post hoc analyses revealed that the Pre-iTBS to Post-iTBS difference was for the sham group ($p = .019$). There

was no main effect of Stimulation, but there was a main effect of Session for the “tense / relax” ($F_{1, 26} = 2.959, p = .023$) and “quiet / sociable” ratings ($F_{1, 26} = 4.449, p = .002$), as well as a main effect of Time for the “fast mind / slow mind” rating ($F_{1, 26} = 4.849, p = .037$).

Insert Table 3 about here

Integrity of blinding

Nine patients out of 28 correctly estimated the stimulation condition (Active, Sham) with a confidence level of 75% determined using a VAS (3 patients in the active iTBS group and 6 in the sham iTBS group). The assessor correctly estimated the iTBS condition for 5 patients out of 28 with a confidence level of 75% (1 patient in the active iTBS group and 4 in the sham iTBS group).

Clinical assessment

For PTSD, depressive and anxiety symptoms, there was a main effect of Time (all outcome $p \leq .05$), suggesting reduced symptom severity (see **Table 4**), but no effect of Stimulation (all $p \geq .05$), nor Stimulation x Time interaction (all $p \geq .05$). Concerning quality of life, there was no main effect of Stimulation ($F_{1, 26} = 1.799; p = .191$), but a significant main effect of Time ($F_{1, 26} = 7.605; p = .001$), as well as a significant Stimulation x Time interaction ($F_{1, 26} = 3.431; p = .040$). Post-hoc analyses revealed significant decreased scores for the active group between Pre-iTBS and Follow-up ($p = .001$) and between Post-iTBS and Follow-up ($p = .036$), but not between Pre-iTBS and Post-iTBS ($p = .078$). Post-hoc analyses also revealed significant decreased scores for the sham group between Pre-iTBS and Post-iTBS ($p = .008$, see **Figure 2** and **Table 4**), but not between Pre-iTBS and Follow-up ($p = .230$) and between Post-iTBS and Follow-up ($p = .269$).

Insert Table 4 and Figure 2 about here

Cognitive assessment

For the masked condition of the Dot probe task, analyses revealed an effect of Stimulation ($F_{1, 25} = 7.760; p = .01$), but no effect of Time ($F_{1, 25} = 1.037; p = .318$), and no significant Stimulation x Time interaction ($F_{1, 25} = .569; p = .458$). For the unmasked condition, there was

no effect of Stimulation ($F_{1, 25} = .725$; $p = .403$) or Time ($F_{1, 25} = 1.630$; $p = .213$), and no significant Stimulation x Time interaction ($F_{1, 25} = 1.708$; $p = .203$).

For the RSVP task, analyses with threatening stimuli revealed no effect of Stimulation ($F_{1, 24} = 1.320$; $p = .262$), or effect of Time ($F_{1, 24} = 1.833$; $p = .188$), and no Stimulation x Time interaction ($F_{1, 24} = .449$; $p = .509$). Similarly, for the analyses with neutral stimuli, there was no effect of Stimulation ($F_{1, 24} = .101$; $p = .753$), no effect of Time ($F_{1, 24} = .348$; $p = .560$), and no Stimulation x Time interaction ($F_{1, 24} = .085$; $p = .773$).

Resting state functional connectivity magnetic resonance imaging

There was a significant Stimulation x Time interaction for the rsFC between the rDLPFC seed and two clusters: one in the mPFC and one encompassing the right caudate nucleus and the right middle frontal gyrus (MFG; see **Table 5** and **Figure 3**). Post hoc t tests were computed inside the mask of the significant Stimulation x Time interaction clusters. Between-group t tests revealed that connectivity between the right DLPFC seed and the right caudate was different between the sham and active group before iTBS (see **Table 5** and **Figure 4**). Also, connectivity between the right DLPFC seed and the mPFC was different between the active and sham groups after iTBS.

Within-group t tests revealed that within the active group, there was an increased connectivity between the right DLPFC seed and five clusters from Pre-iTBS to Post-iTBS: three within the mPFC, one in the right caudate, and one in the right MFG. In the sham group, connectivity was different after iTBS between the right DLPFC seed with two clusters: one in the mPFC and one in the right caudate (see **Table 5** and **Figure 4**).

Insert Table 5, Figure 3 and Figure 4 about here

Cortisol assessment

The specified model had the best goodness-of-fit statistic (QICC = 51.029). For the cortisol concentration at awakening, there was no main effect of Stimulation (Wald Chi-Square = 2.089, $p = .148$), no main effect of Time (Wald Chi-Square = 3.000, $p = .223$), and no Stimulation x Time interaction (Wald Chi-Square = 1.047, $p = .593$). For cortisol concentrations 30 minutes after awakening, the analysis revealed no main effect of

Stimulation (Wald Chi-Square = 2.700, $p = .100$), but an effect of Time (Wald Chi-Square = 7.965, $p = .019$), and a Stimulation x Time interaction (Wald Chi-Square = 6.162, $p = .046$). As shown in **Figure 5**, post hoc analyses indicated a significant increase in cortisol concentrations for the active iTBS group between Pre-iTBS and Follow-up measurements ($p = .014$). No significant differences were found between Pre-iTBS and Post-iTBS ($p = .123$) and between Post-iTBS and Follow-up measurements ($p = .169$). For the sham group, no significant differences were observed between Pre-iTBS and Post-iTBS ($p = .536$), Post-iTBS and Follow-up ($p = .329$) and Pre-iTBS and Follow-up measurements ($p = .700$).

Insert Figure 5 about here

Discussion

In this study, we tested the effects of daily iTBS sessions for 5 consecutive days applied over the rDLPFC on 28 patients with PTSD who were randomized to receive either the active or sham stimulation condition. We will here discuss the effects of iTBS on symptom severity as well as the potential placebo effect associated with the group who received the sham iTBS condition. We will also suggest possible methodological pitfalls associated with the lack of impact of iTBS on our cognitive outcomes. Finally, we will discuss some of the potential implications of the modulatory effects of iTBS on rsFC and cortisol levels in patients with PTSD who received the active iTBS condition.

Safety and tolerability of a 5-day iTBS regimen in PTSD

The primary aim of this study was to assess the safety, tolerability and clinical potential of a 5-day iTBS regimen in military adults with PTSD. The iTBS protocol, using current safety guidelines (Rossi et al., 2009), was well tolerated and there was no adverse event. The most frequently reported side effects were headache and neck pain, which were reported in both the active and sham stimulation groups.

Effects of iTBS on clinical outcomes

Results from this work indicate improved quality of life in both iTBS groups but at different time points. The active group displayed significant improvement between Pre-iTBS and

Follow-up, as well as between Post-iTBS and Follow-up visits, suggesting lasting benefits. The sham group showed improvement between Pre-iTBS and Post-iTBS, but not at Follow-up visit, indicating lesser lasting effects. For PTSD, depressive and anxiety symptoms, both groups improved over time. This is contrary to our hypothesis that the active group would improve more than the sham group and previous work (Cohen et al., 2004; Boggio et al., 2010; Watts et al., 2012). However other studies reported that sham rTMS alleviated depressive symptoms (George et al., 1997; Klein et al., 1999; Padberg et al., 1999) and symptoms associated to other pathologies such as auditory hallucinations in schizophrenia (for a review see, (Dollfus et al., 2016)). Results from our blinding assessment indicate that most patients did not correctly identify the iTBS condition they received.

This lack of difference between the active and sham groups on clinical outcomes observed here may be due to several factors, especially regarding the stimulation parameters and studied population. In terms of the stimulation parameters, previous studies reported that active as compared to sham rTMS alleviated PTSD symptoms when applied over the right DLPFC with 20Hz rTMS (Boggio et al., 2010), 10Hz (Cohen et al., 2004), and 1Hz (Nam et al., 2013; Watts et al., 2012), with greater effects induced by higher (10Hz) compared to lower (1Hz) frequencies (Cohen et al., 2004) and with targeting the right as compared to the left DLPFC (Boggio et al., 2010). We thus expected that high-frequency rTMS (i.e., iTBS) over the right DLPFC as compared to sham iTBS would alleviate PTSD symptoms. However, it is possible that five sessions of iTBS might have been insufficient to statistically differentiate the effects of active and sham iTBS on clinical outcomes. Indeed, previous studies reporting positive findings when comparing active with sham rTMS on symptoms delivered 10 sessions (Boggio et al., 2010; Cohen et al., 2004; Isserles et al., 2013; Rosenberg et al., 2002; Watts et al., 2012), 12 sessions (Isserles et al., 2013), or 15 sessions (Nam et al., 2013). However, no difference between active and sham stimulation was observed on PTSD symptoms with 20 sessions of 1Hz rTMS (Osuch et al., 2009). Thus, future rTMS or iTBS studies in PTSD should deliver more than 5 stimulation sessions.

In regards to the studied populations, the largest sample size in sham-controlled, parallel design studies was 10 patients per group (Boggio et al., 2010; Watts et al., 2012). We had a sample size of 28 patients (14 per group) calculated on previous work (Boggio et al., 2010), but still statistical power might not have been sufficient for our studied population due to some

patients' characteristics. Here, all patients were treatment refractory (i.e., patients had failed at least two pharmacotherapy treatments before entering this study). Twenty-five out of 28 patients received combined pharmacotherapy and psychotherapy (twice per week to once every two months) at the time of the iTBS regimen and had comorbidities of major depressive disorder and generalized anxiety disorder. However, patients were screened to present a score of 50 or more at the PTSD Check-list (PCL) (Blanchard et al., 1996) in terms of PTSD symptom severity, which was comparable to PTSD subjects from other similar studies (Cohen et al., 2004; Watts et al., 2012; Philip et al., 2016). The nature of trauma should also be mentioned. Three studies have exclusively recruited patients with combat-related PTSD as we did (Oznur et al., 2014; Rosenberg et al., 2002; Watts et al., 2012). Two of these studies were not sham-controlled: when comparing before and after the rTMS regimen, one found a 6% improvement in PTSD symptoms (Rosenberg et al., 2002), and the other reported improvement limited to hyperarousal symptoms, but no improvement on intrusion or avoidance symptoms (Oznur et al., 2014). A sham-controlled study reported alleviation of PTSD symptoms by applying 10 sessions of low frequency rTMS over the right DLPFC (Watts et al., 2012). Thus, the frequency and the number of rTMS sessions could explain the reported PTSD symptoms alleviation by this study. The time elapsed since the trauma might have played a role in treatment response as well. The mean time since trauma of our patients was of 12 years. Sham-controlled rTMS studies that found positive clinical impact reported time since trauma of 3 years (Nam et al., 2013), 4 years (Boggio et al., 2010), 5 years (Cohen et al., 2004), and 40 years (Watts et al., 2012). This could indicate the possibility of specific time frames regarding time elapsed since the trauma where different stimulation protocols would present different efficiency levels. In sum, further investigation on the effects of iTBS in regards to patients' characteristics (e.g., time elapsed since trauma) is warranted, especially in light of the literature on neurobiological findings on PTSD. For instance, rTMS effects might differ depending on the stage of the illness (Cotelli et al., 2008) and it has been reported that greater neurobiological damage is found throughout time in patients with PTSD (Bremner, 2006).

Effects of iTBS on cognitive assessment

For the cognitive measures, our active and sham groups differed in AB for the masked condition at the Dot probe task when assessed before the iTBS regimen. The sham group showed a bias toward threat and the active group showed a bias away from threat, indicating

heterogeneity within our PTSD sample. Such variability in AB at the Dot probe task has been previously reported specifically in PTSD subjects as compared to subjects with social anxiety disorder, acute stress disorder, and healthy subjects (Naim et al., 2015). Further, the direction of the AB was positively correlated with PTSD symptom severity (Lacoviello et al., 2014). For the RSVP, there was no effect of iTBS on attentional blink. One potential explanation might be related to the range of our lags (i.e., lag 5 at 500ms – lag 2 at 200ms). Studies have suggested that to fully resolve emotion-induced attentional blinks, up to 800ms might be required (Most et al., 2005; Olatunji et al., 2013). Therefore, by using a maximal lag of 500ms, we might have prevented full attentional recovery in our patients, thus also affecting attentional blinks calculation. The intensity level of emotional valence of the stimuli is also a factor that could explain the absence of iTBS effect on attentional blinks (Koster et al., 2007; Pfabigan & Tran, 2015). It must thus be best in future work to include longer lags (e.g., up to 1000ms) as well as stimuli displaying a higher threat intensity level (e.g., facial expressions with teeth showing).

Effects of iTBS on rsFC-fMRI

rTMS studies in PTSD have so far focused on clinical responses. Here we also examined the impact of iTBS on brain functional connectivity. Main findings include changes in functional connectivity between the right DLPFC seed and the mPFC as well as the nucleus caudate.

First, we observed that active iTBS increased rsFC between the right DLPFC seed and the right mPFC, whereas sham iTBS decreased connectivity between these regions. The mPFC is known to be involved in emotion regulation as observed, for instance, in task-based studies where participants have to classify face stimuli according to their emotional expression while ignoring distracting words (Etkin et al., 2011). The mPFC is also part of the default mode network (DMN), one of the most described resting-state networks involved in different functions including emotion regulation and self-referential processing (Grady et al., 2010; Greicius et al., 2003; Mason et al., 2007). The DMN has also been reported to be impaired in PTSD (Bluhm et al., 2009). Further reduced rsFC between the mPFC and the bilateral PFC has been associated with PTSD symptom severity (Clausen et al., 2017). Furthermore, since the lateral PFC regions are associated with executive control, it was suggested that the reduced rsFC between the mPFC and the lateral PFC would reflect a dysregulation in cognitive and emotional processing, namely, a lack of success to recruit lateral PFC regions,

leading to impairments in regulating the DMN and switching from an internal focus to a more goal-directed state (Clausen et al., 2017). Thus, increasing connectivity between the right DLPFC seed and the mPFC with active iTBS may be relevant in subjects with PTSD to promote regulation between cognitive and emotional processes.

We also found that active iTBS applied over the right DLPFC increased rsFC between the right DLPFC seed and the right caudate nucleus, whereas sham iTBS decreased connectivity between these areas. This supports previous findings that iTBS applied over the left DLPFC modulated rsFC of the caudate in healthy subjects (Effnert et al., 2016). This is interesting as the caudate nucleus, a region associated with executive function (Haber, 2016), has been found impaired in PTSD. A meta-analysis of fMRI studies showed that patients with PTSD displayed weaker activity in the right caudate as compared to healthy controls (Patel et al., 2012). It was also hypothesized through anatomical tract-tracing studies that impaired AB in PTSD may be linked to abnormal projections from key regions such as the PFC (including the DLPFC) and the parietal cortex (Choi et al., 2017) to the caudate nucleus. Although iTBS did not modulate AB in our study, it changed rsFC between the right DLPFC and the right caudate, which may be relevant in patients with PTSD to improve AB. Other studies also linked PTSD symptoms to gray matter volume decrease in the right caudate nucleus (Herrington et al., 2012). Microstructural abnormalities in the caudate nucleus have also been observed in subjects with PTSD using diffusion tensor imaging (Waltzman et al., 2017). Of note, the caudate nucleus is also a key region of the reward circuit (Haber, 2011) and a previous work reported that 10 Hz rTMS applied over the left DLPFC induced dopamine release in the ipsilateral caudate nucleus (Strafella et al., 2001). As manipulating dopamine neurotransmission has been proven to be able to modulate the rsFC of frontoparietal and medial frontal areas (Cole et al., 2013), an increased rsFC between the DLPFC and ipsilateral caudate with iTBS as observed here may also reflect such a dopamine release in humans. The possibility to increase dopamine levels would be of great importance considering that low levels of dopamine are associated with PTSD (Lawford et al., 2006). Finally, we should mention that there were differences between the active and sham groups before the iTBS regimen. The active iTBS group displayed weaker rsFC between the right DLPFC seed and the caudate nucleus than the sham iTBS group. This indicates variability in rsFC within our PTSD sample. This variability may be related to differences in the direction of the AB for threat observed in our patients. This is in line with previous work associating

attentional processes with FC between the insula and the caudate nucleus (Farb et al., 2013). Further characterization of rsFC and cognitive profile in PTSD will likely contribute at improving rTMS protocols and identifying patients who might better respond to this intervention.

Effects of iTBS on cortisol concentrations

Patients who received active as compared to sham iTBS displayed an increase of salivary cortisol concentration 30 minutes after awakening. Cortisol concentration measured at 30 minutes after awakening is a reliable measure of the HPA axis dynamic activity since cortisol secretion is known to increase dramatically following awakening (Pruessner et al., 1997), with a maximal concentration after 30 minutes (Wust et al., 2000). This cortisol increase is thought to reflect the pituitary release of adreno-corticotropin (ACTH) and prepare an individual in anticipation of his daily workload. Lower cortisol concentrations have been reported in patients with PTSD (Morris et al., 2012). Lower awakening cortisol levels have been found to predict the severity of PTSD symptoms (i.e., the lower the cortisol levels the more severe the symptoms) in active duty police officers (Neylan et al., 2005). Another study showed that following successful psychotherapy, the cortisol levels increased accordingly only for PTSD patients that were responders (Olf et al., 2007). Some studies focused on the awakening cortisol response in patients with PTSD. Interestingly, it has been reported that patients with PTSD show lower salivary cortisol increase after awakening that is typically seen as in healthy individuals (Rohleder et al., 2004; Wessa et al., 2006). The lower cortisol awakening response could be linked to higher glucocorticoid receptor sensitivity, a finding that has been described in patients with PTSD (Heim & Nemeroff, 2009). Thus, the use of iTBS to elevate cortisol concentrations 30 minutes after awakening may represent an increase in cortisol awakening response, suggesting enhanced release of ACTH and a beneficial effect on the HPA-axis regulation. Indeed, cortisol is necessary to an adapted response to stress, but also to take on daily challenges and workloads which are characteristics of a healthy functioning state. We here add to the cortisol literature in reporting cortisol modulatory effect of iTBS in patients with PTSD. However more work is needed to clarify this effect.

Taken together, the neurobiological effects of iTBS on rsFC of the right DLPFC with the mPFC and cortisol concentration 30 minutes after awakening corroborate previous findings linking the mPFC rsFC to cortisol awakening response. Specifically, a study found that higher

cortisol awakening response was predictive of global rsFC of brain regions including the DLPFC and mPFC (Wu et al., 2015). The mPFC is an important targeted brain areas of glucocorticoids since it contains high levels of glucocorticoid receptors (Diorio et al., 1993). Several studies have shown that the mPFC can be modulated by cortisol (Ossewaarde et al., 2011; Veer et al., 2012) and reversely that the mPFC is involved in the modulation of the HPA-axis (Buchanan et al., 2010; Diorio et al., 1993; Kern et al., 2008; Radley et al., 2004; Sullivan & Gratton, 1999). Thus, the observed modulation of cortisol response and rsFC between the stimulation site (right DLPFC) and mPFC with iTBS may be interlinked and supported by common processes. Additional studies are warranted before reaching a better grasp of the clinical potential of iTBS, as well as the action mechanisms underlying neurobiological changes following iTBS in PTSD.

Financial Disclosures

The authors have declared that no conflict of interest exists. This work was supported by DND grant (11750878) to S. Fecteau and M. Bilodeau. J. Levasseur-Moreau was supported by Fonds de Recherche en Santé du Québec and Indspire scholarships. S Fecteau was supported by the Canada Research Chair in Cognitive Neuroplasticity. This study applies tools developed under the Consortium d'imagerie en neuroscience et santé mentale de Québec via a Platform Support Grant from the Brain Canada Foundation for which S. Fecteau was part of a *User Group*, as co-applicant.

Acknowledgements

We would like to thank all our patients for their participation, Julie Goulet-Kennedy for data collection, and Sylvie Rivard to facilitate the course of our research project at the Valcartier Health Center.

Table 1. Demographic characteristics

	Active iTBS group	Sham iTBS group	
Variables	(n = 14)	(n = 14)	<i>p</i>-value
Sex	13M	13M	.759
Age (years)	40.64 ± 5.79	41.93 ± 8.78	.383
Time since trauma (years)	13.29 ± 6.90	11.71 ± 6.49	.887
Education (years)	11.21 ± 1.02	11.71 ± 0.92	.364
Handedness	12R	11R	1

iTBS = intermittent theta burst stimulation; M = male; R = right-handed

Data are presented as mean ± standard deviation. Characteristics were compared between groups using independent t tests for continuous variables and Fisher's exact test.

Table 2. Mean side effects for each iTBS session for active and sham iTBS conditions.

		iTBS Session #																			
Side effect	Group s	1		2		3		4		5											
		Mean Pre- iTBS	SD	Mean Post- iTBS	SD	Mean Pre- iTBS	SD	Mean Post- iTBS	SD	Mean Pre- iTBS	SD	Mean Post- iTBS	SD	Mean Pre- iTBS	SD	Mean Post- iTBS	SD	Mean Pre- iTBS	SD	Mean Post- iTBS	SD
Headache	Active	1.07	0.27	1.14	0.36	1.36	0.63	1.21	0.58	1.43	0.76	1.14	0.36	1.00	0.00	1.14	0.36	1.14	0.53	1.29	0.47
	Sham	1.07	0.27	1.21	0.58	1.43	0.85	1.43	0.85	1.29	0.47	1.43	0.76	1.14	0.36	1.29	0.61	1.36	0.74	1.14	0.36
Neck pain	Active	1.50	0.76	1.29	0.61	1.21	0.58	1.29	0.73	1.21	0.58	1.07	0.27	1.07	0.27	1.21	0.58	1.07	0.27	1.14	0.36
	Sham	1.57	0.85	1.64	1.01	1.43	0.65	1.43	0.65	1.43	0.65	1.43	0.94	1.29	0.47	1.36	0.84	1.21	0.43	1.43	0.85
Muscle spasms	Active	1.14	0.53	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00
	Sham	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.21	0.80	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00
Scalp burning	Active	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00
	Sham	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.07	0.27	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00
Impaired hearing	Active	1.00	0.00	1.00	0.00	1.14	0.53	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00
	Sham	1.29	0.73	1.14	0.53	1.29	0.73	1.29	0.73	1.36	0.74	1.21	0.58	1.36	0.93	1.36	0.93	1.29	0.73	1.21	0.58
Impaired cognition	Active	1.14	0.53	1.14	0.53	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00
	Sham	1.07	0.27	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.21	0.58	1.07	0.27	1.07	0.27	1.00	0.00	1.07	0.27
Difficulty concentrating	Active	1.14	0.53	1.29	0.73	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.14	0.36	1.14	0.36	1.00	0.00	1.00	0.00
	Sham	1.07	0.27	1.00	0.00	1.07	0.27	1.07	0.27	1.07	0.27	1.00	0.00	1.07	0.27	1.07	0.27	1.00	0.00	1.00	0.00
Mood changes	Active	1.00	0.00	1.14	0.53	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.21	0.80	1.00	0.00	1.00	0.00
	Sham	1.00	0.00	1.00	0.00	1.07	0.27	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00	1.00	0.00

iTBS = intermittent theta burst stimulation; SD = standard deviation

Side-effects varied from 1 (absent) to 4 (severe).

Table 3. Mean scores at mood VAS for each iTBS session for active and sham iTBS conditions.

		Itbs Session#																			
Side effect		1				2				3				4				5			
		Mean Pre- iTBS	SD	Mean Post- iTBS	SD	Mean Pre- iTBS	SD	Mean Post- iTBS	SD	Mean Pre- iTBS	SD	Mean Post- iTBS	SD	Mean Pre- iTBS	SD	Mean Post- iTBS	SD	Mean Pre- iTBS	SD	Mean Post- iTBS	SD
Calm/restless	Active	38.93	28.80	25.96	21.18	19.50	13.09	35.54	24.34	21.07	14.88	24.71	20.72	24.04	18.53	28.89	18.98	26.57	17.68	31.43	20.04
	Sham	37.86	21.68	36.71	24.69	33.36	23.00	38.00	25.47	34.57	22.98	33.00	25.08	33.07	21.88	35.07	22.77	34.11	24.36	32.68	22.00
Alert/drowsy	Active	36.21	24.60	39.18	24.54	40.82	26.48	38.07	24.68	31.07	23.49	31.11	25.33	43.36	24.01	32.71	23.68	34.46	18.78	32.00	19.89
	Sham	40.68	26.06	42.21	23.61	38.39	22.84	48.71	26.76	40.93	25.72	48.57	26.27	46.32	24.23	50.39	22.98	46.21	22.39	48.61	28.91
Confused/enlightened	Active	58.54	26.33	68.68	18.32	64.57	18.34	65.96	22.04	65.79	19.55	60.64	19.99	68.04	19.43	66.46	23.74	68.89	13.56	66.57	15.32
	Sham	46.71	25.96	58.04	21.39	54.96	25.19	52.00	24.36	58.00	31.67	54.14	27.04	56.25	24.00	55.57	25.60	55.89	25.95	54.46	26.12
Strong/weak	Active	35.07	19.70	42.11	14.93	41.96	21.77	40.00	23.98	36.21	17.56	37.32	21.80	36.86	20.51	35.93	20.65	37.71	21.67	31.61	20.25
	Sham	48.46	25.63	44.54	23.37	46.39	23.23	48.71	23.72	46.18	25.33	45.39	24.07	42.71	23.23	48.46	24.27	46.93	22.27	46.75	25.45
Satisfied/unfulfilled	Active	40.21	28.68	31.57	16.74	37.82	19.77	36.25	24.98	32.14	16.67	40.89	27.12	31.96	21.46	35.04	23.10	30.64	16.08	29.21	17.58
	Sham	42.25	21.79	43.07	24.15	43.00	21.63	43.29	21.88	38.86	21.42	42.68	22.47	39.96	23.73	41.61	23.06	43.68	24.81	41.46	25.16
Worried/unconcerned	Active	40.18	16.57	58.14	19.66	63.86	16.86	57.11	20.39	61.46	14.52	51.46	25.42	60.18	18.10	56.96	24.21	59.68	20.08	59.54	21.30
	Sham	45.96	23.31	49.14	16.87	50.61	21.97	46.50	15.54	57.79	23.14	57.39	18.66	47.14	17.18	45.96	14.19	52.75	14.84	52.11	13.52
Fast mind/slow mind	Active	41.00	22.27	46.46	18.27	42.21	21.55	41.89	20.76	36.86	21.37	35.29	21.72	41.46	23.42	30.18	22.40	34.68	17.45	31.96	19.72
	Sham	57.93	17.71	46.36	24.04	48.25	19.83	47.39	23.99	49.61	26.16	50.79	25.97	47.82	25.57	44.36	26.24	49.61	25.25	47.00	29.12
Tense/relax	Active	50.64	30.29	59.96	27.75	63.21	18.44	57.43	20.96	60.29	19.97	65.11	21.64	66.39	19.95	61.29	28.14	62.93	18.04	65.07	20.02
	Sham	41.07	24.16	45.29	26.16	48.04	27.16	51.50	29.16	56.18	27.24	54.39	28.38	49.75	28.30	51.57	28.71	53.86	28.63	51.96	26.59
Attentive/neglectful	Active	34.86	22.02	32.07	17.29	32.50	16.41	34.07	23.91	33.04	23.25	36.57	25.05	27.07	16.98	25.79	17.12	29.82	14.20	27.36	15.34
	Sham	45.18	20.68	35.21	25.76	45.82	23.41	40.21	23.66	41.36	20.78	46.46	26.42	39.86	26.76	44.11	26.09	45.57	24.24	45.21	29.76
Inept/competent	Active	55.71	21.41	61.39	14.82	59.25	18.50	57.61	21.57	62.79	22.90	63.46	23.04	64.21	19.38	66.04	17.47	66.43	14.53	69.57	18.53
	Sham	58.82	24.89	59.57	26.15	56.04	27.06	53.86	25.12	57.50	24.56	55.46	27.13	60.04	24.69	54.32	24.85	55.96	23.26	54.39	28.23
Happy/sad	Active	44.32	21.80	32.32	19.95	40.68	18.68	42.11	22.04	38.64	22.70	37.54	22.20	37.61	19.97	31.75	21.09	37.18	20.11	32.32	22.72
	Sham	48.64	18.37	52.00	22.77	41.21	24.38	41.25	26.05	43.64	26.63	41.79	27.17	42.89	26.09	44.21	26.40	40.43	27.13	39.86	29.78
Hostile/friendly	Active	53.75	28.89	57.68	25.48	62.50	23.46	61.25	23.04	64.79	27.20	61.71	27.03	67.71	23.24	67.32	26.52	65.21	22.77	73.32	20.72
	Sham	59.50	23.04	61.54	24.75	62.68	25.71	64.61	28.79	61.61	27.61	64.50	27.04	60.93	29.67	62.82	26.94	62.07	27.41	60.29	30.82
Interested/indifferent	Active	32.11	26.28	23.25	16.04	34.29	18.34	32.61	17.88	33.79	22.70	31.25	17.03	31.36	16.58	27.54	19.05	30.07	16.85	25.86	19.95
	Sham	31.75	27.03	31.75	26.21	35.54	28.27	34.39	19.66	37.89	26.02	37.11	25.51	33.32	27.68	36.00	25.56	36.39	26.83	34.82	25.12
Quiet/sociable	Active	50.21	29.33	46.29	28.26	54.68	25.25	60.71	23.22	57.25	23.99	56.61	21.96	57.64	23.80	59.61	22.48	60.25	20.95	64.43	24.50
	Sham	39.57	21.66	42.93	25.83	46.46	29.05	48.57	31.24	52.18	28.39	51.82	28.41	49.04	30.30	50.64	30.41	51.25	29.56	50.43	33.58

iTBS = intermittent theta burst stimulation; VAS = visual analogue scale. *Visual analogue scales varied from 0 (item on the left) to 100 (item on the right).

Table 4. Mean clinical scores for each questionnaire at each time point and iTBS condition.

	<u>Pre-iTBS</u>		<u>Post-iTBS</u>		<u>Follow-up</u>			ANOVA		
	<u>Score</u>		<u>Score</u>		<u>Score</u>			F	df	p-value
	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>				
MPSS-SR							Stimulation	1.599	1, 26	0.217
Active iTBS	70.64	13.55	61.57	19.20	53.79	24.79	Time	10.966	1, 26	0.0001
Sham iTBS	81.50	19.71	68.86	24.47	70.50	24.71	Stimulation x Time	1.028	1, 26	0.365
BAI							Stimulation	3.904	1, 26	0.059
Active iTBS	19.07	6.65	17.50	5.79	15.29	7.71	Time	10.606	1, 26	0.0001
Sham iTBS	31.64	11.64	23.71	14.14	22.71	11.10	Stimulation x Time	2.764	1, 26	0.072
BDI							Stimulation	0.193	1, 26	0.664
Active iTBS	27.36	7.80	23.57	9.29	21.00	9.71	Time	11.618	1, 26	0.00006
Sham iTBS	29.57	9.29	23.14	11.86	25.21	12.79	Stimulation x Time	1.723	1, 26	0.189
OQ-45							Stimulation	1.799	1, 26	0.191
Active iTBS	92.64	20.02	86.21	22.50	76.71	26.53	Time	7.605	1, 26	0.001
Sham iTBS	104.29	18.90	94.21	25.04	99.07	25.35	Stimulation x Time	3.431	1, 26	0.040

BAI = Beck Anxiety Inventory; BDI = Beck Depression Inventory; df = degrees of freedom; iTBS = intermittent theta burst stimulation; MPSS-SR = Modified PTSD Symptom Scale; OQ-45 = Outcome Questionnaire; SD = standard deviation

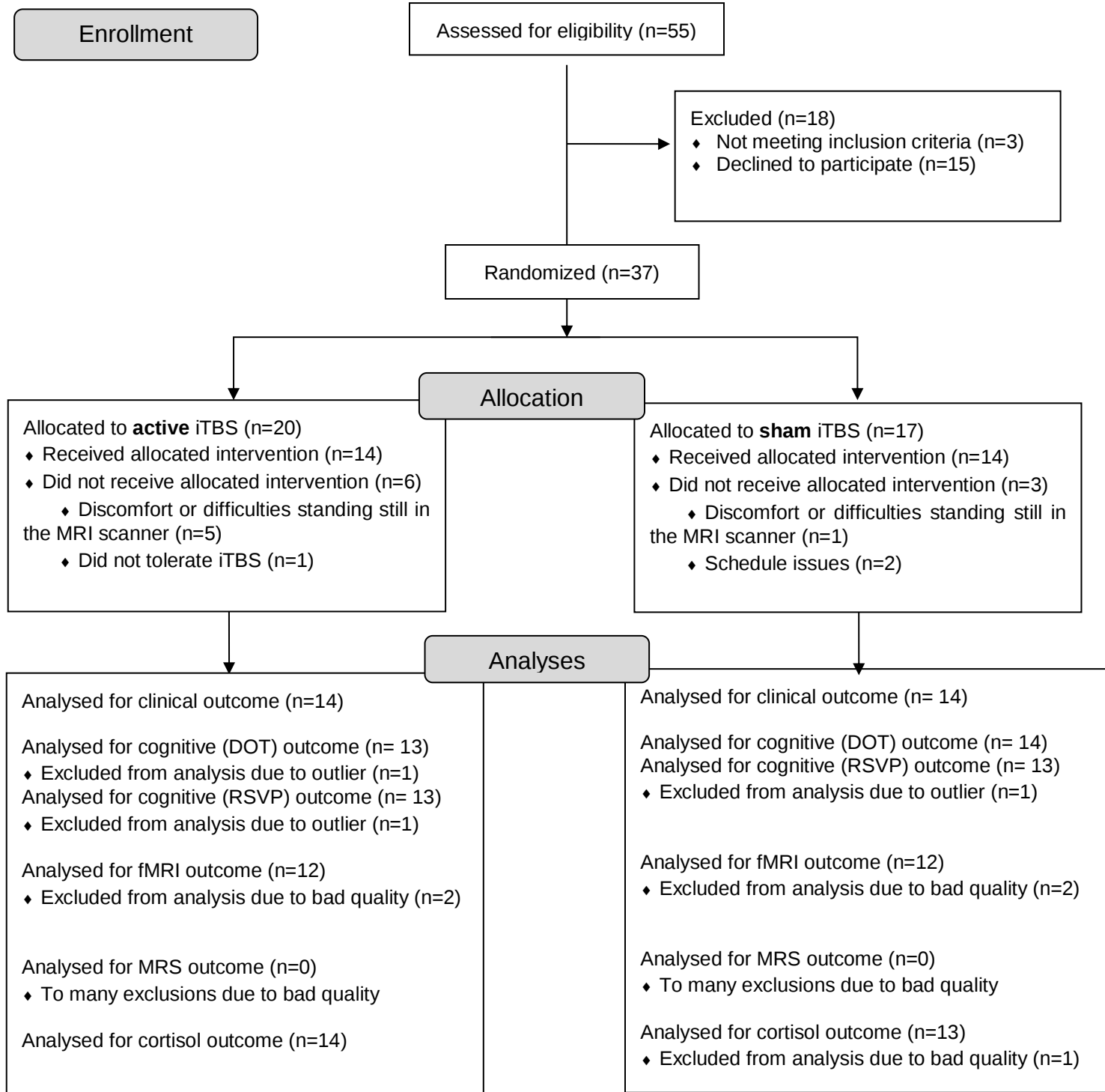
Table 5. Results of the two-way ANOVA whole brain analysis of rsFC with the right DLPFC seed.

(A) Areas with significant Stimulation x Time interaction. (B) Post-hoc comparison between active and sham groups before and after iTBS using between-groups t tests. (C) Post hoc comparison between Pre and Post-iTBS within active and sham groups using within group t tests.

Anatomical region	Cluster size	Peak value		Peak MNI coordinates		
		F-value	p-value	x	y	z
(A) Two-way ANOVA, interaction effects						
Medial prefrontal cortex	132	14.37	0.001	4	49	15
Caudate body	72	16.54	0.0005	18	21	18
		T-value	p-value	x	y	z
(B) Post-hoc t tests between-groups						
Pre-iTBS, Sham > Active						
Caudate body	17	-3.10	0.005	18	21	18
Post-iTBS, Active > Sham						
Medial frontal gyrus	79	4.22	0.0004	4	49	22
(C) Post-hoc t tests within-groups						
Active group, Post-iTBS > Pre-iTBS						
Superior frontal gyrus	11	2.93	0.01	-14	56	25
Medial frontal gyrus	10	2.92	0.01	-11	38	25
Medial frontal gyrus	8	4.28	0.001	4	49	22
Middle frontal gyrus	11	2.87	0.02	28	17	29
Caudate body	10	3.62	0.004	21	24	15
Sham group, Post-iTBS < Pre-iTBS						
Medial frontal gyrus	38	-3.80	0.003	-7	59	11
Caudate body	10	-4.05	0.002	18	21	22

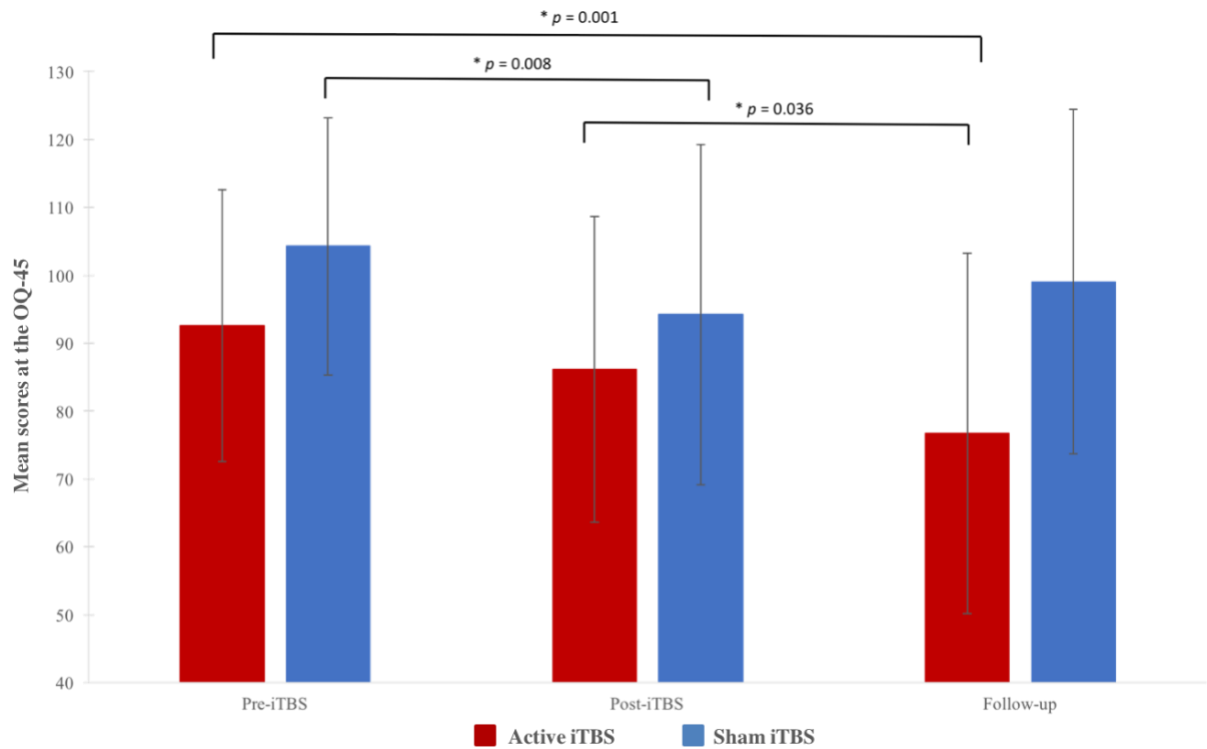
iTBS = intermittent theta burst stimulation; MNI = Montreal national institute; rsFC = resting-state functional connectivity

Figure 1. Flowchart



DOT = Dot Probe task; fMRI = functional magnetic resonance imaging; iTBS = intermittent theta burst stimulation; MRS = magnetic resonance spectroscopy; RSVP = Rapid Serial Visual Presentation task

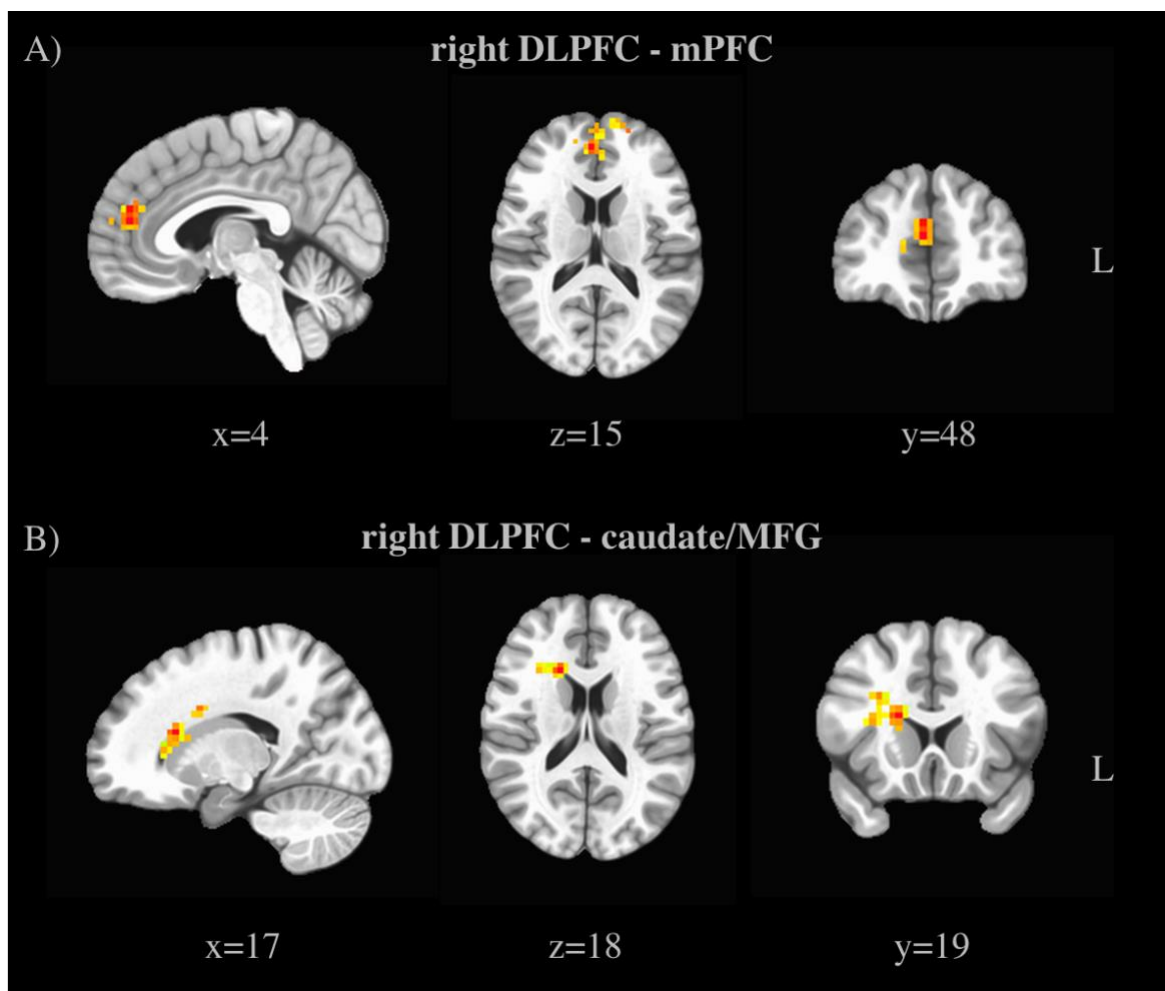
Figure 2. Mean scores at the OQ-45 at each time point for the active and sham iTBS conditions.



iTBS = intermittent theta burst stimulation; OQ-45 = Outcome Questionnaire; SD = standard deviation

Figure 3. Neuroanatomical display of the results from the two-way ANOVA whole brain analysis of rsFC with the right DLPFC seed:

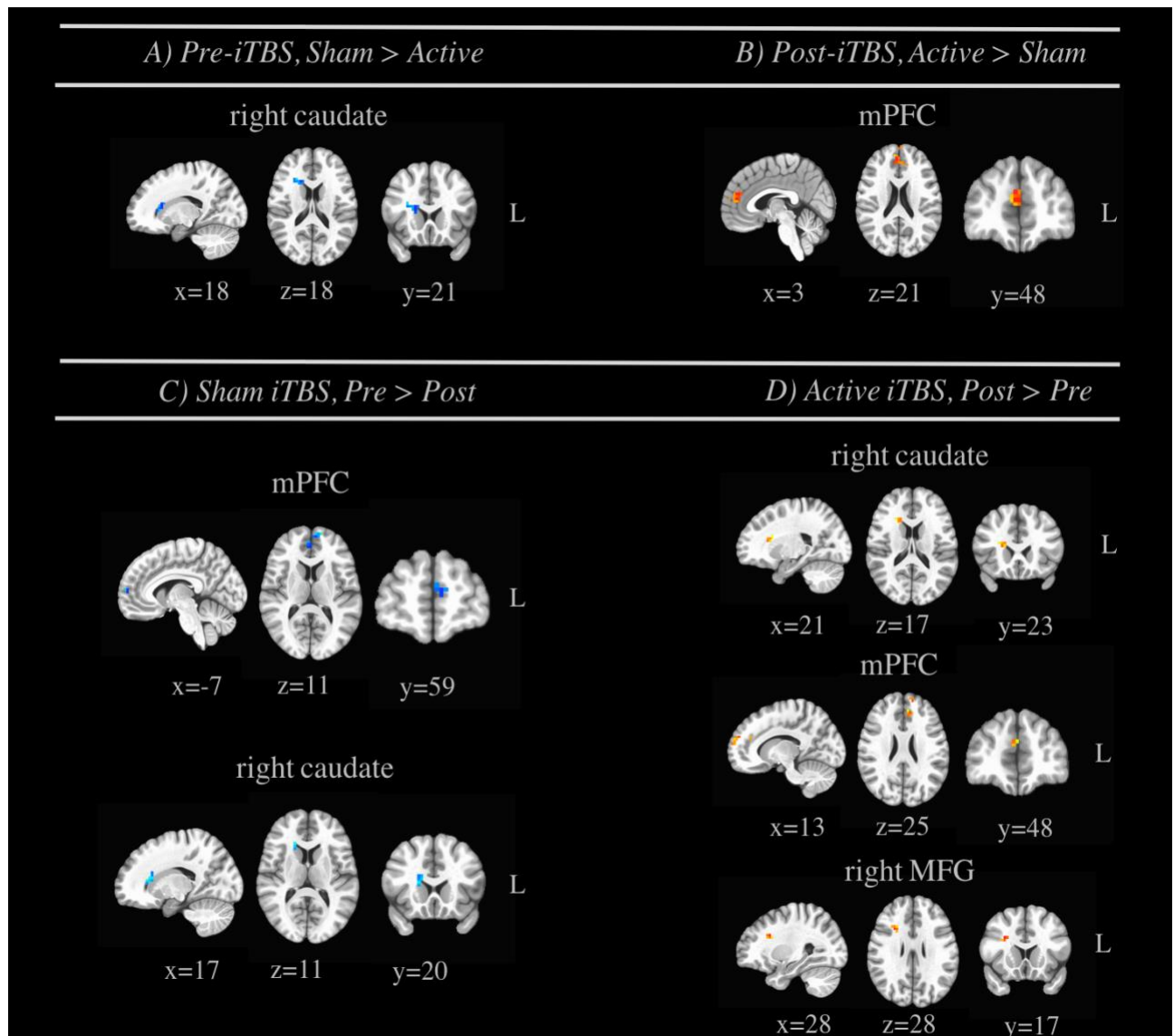
A) The Stimulation x Time ANOVA revealed a significant difference in rs-FC between the right DLPFC seed and the right mPFC (cluster size = 132; peak MNI coordinates $x=4$, $y=49$, $z=15$). B) The Stimulation x Time ANOVA also revealed a significant difference in rs-FC between the right DLPFC seed and the right caudate/MFG (cluster size = 72; peak MNI coordinates $x=18$, $y=21$, $z=18$).



DLPFC = dorsolateral prefrontal cortex; MFG = middle frontal gyrus; MNI = Montreal national institute; mPFC = medial prefrontal cortex

Figure 4. Neuroanatomical display of the results from the post hoc t tests comparing the rsFC of the rDLPFC seed between the active and sham iTBS conditions:

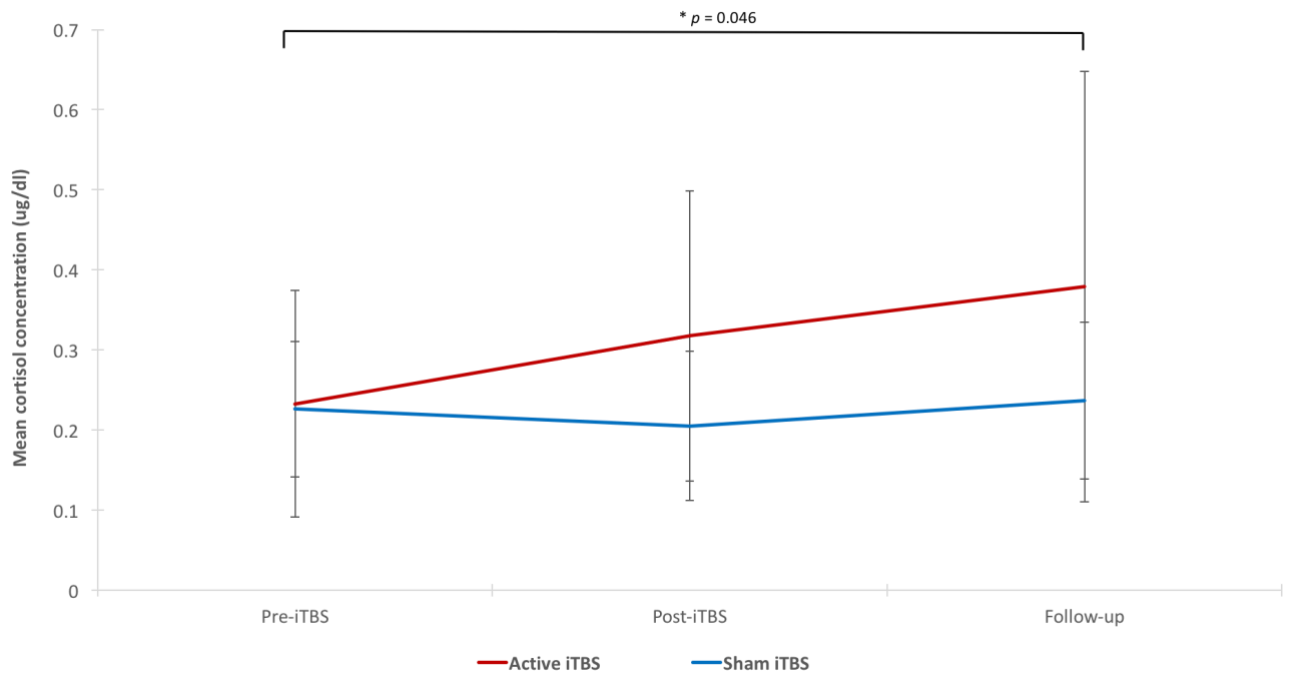
(A) before iTBS, (B) after iTBS, as well as (C) within group comparison from pre-iTBS to post-iTBS for the sham iTBS group and (D) the active iTBS group.



iTBS = intermittent theta burst stimulation; *rDLPFC* = right dorsolateral prefrontal cortex

The significant Stimulation x Time interaction cluster was used as a mask for these t-tests.

Figure 5. Mean cortisol concentrations at 30 minutes after awakening at each time point for the active and sham iTBS conditions.



Supplementary

Table 1. Assessment of intermittent theta burst stimulation related side-effects.

	Stimulation		Time		Session		Stimulation x Time		Stimulation x Session		Time x Session		Stimulation x Time x Session	
Items	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
headache	0.568	0.458	0.045	0.834	2.33	0.061	0.178	0.676	0.159	0.958	0.738	0.568	1.396	0.241
neck pain	1.538	0.226	0.151	0.7	2.868	0.027	0.341	0.565	0.104	0.981	0.711	0.586	0.434	0.784
convulsions	0.077	0.784	0.077	0.784	0.769	0.548	1.923	0.177	1.231	0.302	1.231	0.302	0.769	0.548
scalp pain	1	0.327	1	0.327	1	0.411	1	0.327	1	0.411	1	0.411	1	0.411
difficulty hearing	2.27	0.144	1.984	0.171	0.648	0.63	0.364	0.551	0.567	0.687	0.259	0.904	0.905	0.464
difficulty thinking	0.343	0.563	1	0.327	0.69	0.6	1	0.327	0.989	0.417	1.881	0.119	1.881	0.119
difficulty concentrating	0.409	0.528	0	1	1.482	0.213	1.576	0.221	1.176	0.326	0.327	0.86	1.111	0.356
mood change	0.615	0.44	0.615	0.44	0.773	0.545	1.385	0.25	1.227	0.304	1.227	0.304	0.773	0.545

Table 2. Assessment of intermittent theta burst stimulation related mood changes.

	Stimulation		Time		Session		Stimulation x Time		Stimulation x Session		Time x Session		Stimulation x Time x Session	
Items	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p	F	p
calm/restless	1.115	0.301	1.452	0.239	1.738	0.147	0.786	0.383	0.541	0.706	3.258	0.034	1.611	0.177
alert/drowsy	1.85	0.185	0.796	0.38	0.463	0.763	6.987	0.014	0.743	0.565	0.764	0.551	0.89	0.473
confused/enlightened	2.139	0.156	0.13	0.721	0.635	0.639	0.000062	0.994	0.31	0.871	3.403	0.036	0.144	0.965
strong/weak	1.439	0.241	0.045	0.833	0.826	0.512	0.137	0.714	0.416	0.796	0.62	0.649	1.894	0.117
satisfied/unfulfilled	0.988	0.329	0.219	0.644	0.835	0.506	0.186	0.67	0.84	0.503	2.285	0.065	1.055	0.383
worried/unconcerned	1.462	0.237	0.125	0.726	2.839	0.28	0.004	0.947	2.151	0.08	3.606	0.018	1.69	0.158
fast mind/slow mind	2.189	0.515	4.849	0.037	2.495	0.058	0.299	0.589	1.049	0.386	0.711	0.586	1.901	0.116
tense/relax	1.966	0.173	0.451	0.508	2.959	0.023	0.001	0.98	0.224	0.925	0.795	0.531	0.951	0.438
attentive/neglectful	2.829	0.105	0.432	0.517	0.766	0.55	0.178	0.676	0.994	0.414	1.775	0.139	0.933	0.448
inept/competent	0.66	0.424	0.009	0.923	1.038	0.391	3.433	0.075	1.704	0.155	0.697	0.596	0.255	0.906
happy/sad	0.591	0.449	2.077	0.161	2.351	0.059	3.129	0.089	1.87	0.121	0.675	0.611	2.295	0.064
hostile/friendly	0.028	0.869	0.873	0.359	2.104	0.086	0.001	0.982	1.879	0.12	0.328	0.859	1.332	0.263
interested/indifferent	0.394	0.536	1.723	0.201	1.437	0.227	1.475	0.236	0.397	0.81	0.293	0.882	0.396	0.811
quiet/sociable	0.871	0.359	1.401	0.247	4.499	0.002	0.023	0.882	0.362	0.835	0.647	0.631	1.091	0.365

References

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, DC.
- Balconi, M., & Ferrari, C. (2013). Repeated transcranial magnetic stimulation on dorsolateral prefrontal cortex improves performance in emotional memory retrieval as a function of level of anxiety and stimulus valence. *Psychiatry Clin Neurosci*, 67(4), 210-218.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*, 56(6), 893-897.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4, 561-571.
- Blanchard, E. B., Jones-Alexander, J., Buckley, T. C., & Forneris, C. A. (1996). Psychometric properties of the PTSD checklist (PCL). *Behav Res Ther*, 34, 669-673.
- Bluhm, R. L., Williamson, P. C., Osuch, E. A., Frewen, P. A., Stevens, T. K., Boksman, K., . . . Lanius, R. A. (2009). Alterations in default network connectivity in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma. *J Psychiatry Neurosci*, 34(3), 187-194.
- Boggio, P. S., Rocha, M., Oliveira, M. O., Fecteau, S., Cohen, R. B., Campanha, C., . . . Fregni, F. (2010). Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 71(8), 992-999.
- Bremner, J. D. (2006). Traumatic stress: effects on the brain. *Dialogues Clin Neurosci*, 8(4), 445-461.
- Buchanan, T. W., Driscoll, D., Mowrer, S. M., Sollers, J. J., 3rd, Thayer, J. F., Kirschbaum, C., & Tranel, D. (2010). Medial prefrontal cortex damage affects physiological and psychological stress responses differently in men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1), 56-66.
- Canadian Institute for Military and Veteran Health Research. (2011). *Shaping the future : military and veteran health research*. Paper presented at the CIMVHR, Kingston, Ontario.

- Choi, E. Y., Tanimura, Y., Vage, P. R., Yates, E. H., & Haber, S. N. (2017). Convergence of prefrontal and parietal anatomical projections in a connectional hub in the striatum. *Neuroimage*, 146, 821-832.
- Clausen, A. N., Francisco, A. J., Thelen, J., Bruce, J., Martin, L. E., McDowd, J., . . . Aupperle, R. L. (2017). PTSD and cognitive symptoms relate to inhibition-related prefrontal activation and functional connectivity. *Depress Anxiety*, 34(5), 427-436.
- Clow, A., Thorn, L., Evans, P., & Hucklebridge, F. (2004). The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress*, 7(1), 29-37.
- Cohen, H., Kaplan, Z., Kotler, M., Kouperman, I., Moisa, R., & Grisaru, N. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 161(3), 515-524.
- Cole DM, Beckmann CF, Oei NY, Both S, van Gerven JM, Rombouts SA (2013): Differential and distributed effects of dopamine neuromodulations on resting-state network connectivity. *Neuroimage* 78:59–67
- Cotelli, M., Manenti, R., Cappa, S. F., Zanetti, O., & Miniussi, C. (2008). Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline. *Eur J Neurol*, 15(12), 1286-1292.
- Cox, R. W. (1996). AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res*, 29(3), 162-173.
- d'Alfonso, A. A., van Honk, J., Hermans, E., Postma, A., & de Haan, E. H. (2000). Laterality effects in selective attention to threat after repetitive transcranial magnetic stimulation at the prefrontal cortex in female subjects. *Neurosci Lett*, 280(3), 195-198.
- Diorio, D., Viau, V., & Meaney, M. J. (1993). The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *J Neurosci*, 13(9), 3839-3847.
- Dollfus, S., Lecardeur, L., Morello, R., & Etard, O. (2016). Placebo Response in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Trials of Treatment of Auditory Hallucinations in Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Schizophr Bull*, 42(2), 301-308.
- Edden, R. A., Puts, N. A., Harris, A. D., Barker, P. B., & Evans, C. J. (2014). Gannet: A batch-processing tool for the quantitative analysis of gamma-aminobutyric

- acid-edited MR spectroscopy spectra. *J Magn Reson Imaging*, 40(6), 1445-1452.
- Effnert, I., Sakreida, K., Binkofski, F., & Mottaghy, F. (2016). The effect of intermittent theta burst stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex on cortico-striatal connectivity. *Clinical Neurophysiology*, 127(9), e268-e269.
- Ehlers, A., & Clark, D. M. (2000). A cognitive model of posttraumatic stress disorder. *Behaviour research and therapy*, 38(4), 319-345.
- Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*, 15(2), 85-93.
- Falsetti, S. A., Resnick, H. S., Resick, P. A., & Kilpatrick, D. G. (1993). The modified PTSD symptom scale: A brief self-report measure of posttraumatic stress disorder. *The Behavioral Therapist.*, 16, 161-162.
- Fani, N., Tone, E. B., Phifer, J., Norrholm, S. D., Bradley, B., Ressler, K. J., . . . Jovanovic, T. (2012). Attention bias toward threat is associated with exaggerated fear expression and impaired extinction in PTSD. *Psychol Med*, 42(3), 533-543.
- Farb, N. A., Segal, Z. V., & Anderson, A. K. (2013). Attentional modulation of primary interoceptive and exteroceptive cortices. *Cereb Cortex*, 23(1), 114-126.
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *Neuroimage*, 62(2), 774-781.
- Gamboa, O. L., Antal, A., Laczo, B., Moliadze, V., Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2011). Impact of repetitive theta burst stimulation on motor cortex excitability. *Brain Stimul*, 4(3), 145-151.
- George, M. S., Wassermann, E. M., Kimbrell, T. A., Little, J. T., Williams, W. E., Danielson, A. L., . . . Post, R. M. (1997). Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry*, 154(12), 1752-1756.
- Grady, C. L., Protzner, A. B., Kovacevic, N., Strother, S. C., Afshin-Pour, B., Wojtowicz, M., . . . McIntosh, A. R. (2010). A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive domains. *Cereb Cortex*, 20(6), 1432-1447.
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(1), 253-258.

- Haber, S. N. (2011). Neuroanatomy of Reward: A View from the Ventral Striatum. In J. A. Gottfried (Ed.), *Neurobiology of Sensation and Reward*. Boca Raton (FL).
- Haber, S. N. (2016). Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin Neurosci*, 18(1), 7-21.
- Hayes, J. P., Vanelzakker, M. B., & Shin, L. M. (2012). Emotion and cognition interactions in PTSD: a review of neurocognitive and neuroimaging studies. *Front Integr Neurosci*, 6, 89.
- Heim, C., & Nemeroff, C. B. (2009). Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr*, 14(1 Suppl 1), 13-24.
- Herringa, R., Phillips, M., Almeida, J., Insana, S., & Germain, A. (2012). Post-traumatic stress symptoms correlate with smaller subgenual cingulate, caudate, and insula volumes in unmedicated combat veterans. *Psychiatry Res*, 203(2-3), 139-145.
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201-206.
- Isserles, M., Shalev, A. Y., Roth, Y., Peri, T., Kutz, I., Zlotnick, E., & Zangen, A. (2013). Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder--a pilot study. *Brain Stimul*, 6(3), 377-383.
- Jeffreys, M., Capehart, B., & Friedman, M. J. (2012). Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: review with clinical applications. *J Rehabil Res Dev*, 49(5), 703-715.
- Kern, S., Oakes, T. R., Stone, C. K., McAuliff, E. M., Kirschbaum, C., & Davidson, R. J. (2008). Glucose metabolic changes in the prefrontal cortex are associated with HPA axis response to a psychosocial stressor. *Psychoneuroendocrinology*, 33(4), 517-529.
- Klein, E., Kreinin, I., Chistyakov, A., Koren, D., Mecz, L., Marmur, S., . . . Feinsod, M. (1999). Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry*, 56(4), 315-320.
- Koster, E. H., Crombez, G., Verschuere, B., Vanvolsem, P., & De Houwer, J. (2007). A time-course analysis of attentional cueing by threatening scenes. *Exp Psychol*, 54(2), 161-171.
- Lacoviello, B. M., Wu, G., Abend, R., Murrough, J. W., Feder, A., Fruchter, E., . . . Charney, D. S. (2014). Attention bias variability and symptoms of posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*, 27(2), 232-239.

- Lambert, M. J., & Finch, A. E. (1999). *The Outcome Questionnaire* (M. E. Maruish Ed.).
- Lawford, B. R., Young, R., Noble, E. P., Kann, B., & Ritchie, T. (2006). The D2 dopamine receptor (DRD2) gene is associated with co-morbid depression, anxiety and social dysfunction in untreated veterans with post-traumatic stress disorder. *Eur Psychiatry*, 21(3), 180-185.
- Mabey, L., & van Servellen, G. (2014). Treatment of post-traumatic stress disorder in patients with severe mental illness: a review. *Int J Ment Health Nurs*, 23(1), 42-50.
- MacLeod, C., Mathews, A., & Tata, P. (1986). Attentional bias in emotional disorders. *J Abnorm Psychol*, 95(1), 15-20.
- Mason, M. F., Norton, M. I., Van Horn, J. D., Wegner, D. M., Grafton, S. T., & Macrae, C. N. (2007). Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science*, 315(5810), 393-395.
- Meewisse, M. L., Reitsma, J. B., de Vries, G. J., Gersons, B. P., & Olff, M. (2007). Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 191, 387-392.
- Mescher, M., Merkle, H., Kirsch, J., Garwood, M., & Gruetter, R. (1998). Simultaneous in vivo spectral editing and water suppression. *NMR Biomed*, 11(6), 266-272.
- Morris, M. C., Compas, B. E., & Garber, J. (2012). Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 32(4), 301-315.
- Most, S. B., Chun, M. M., Widders, D. M., & Zald, D. H. (2005). Attentional rubbernecking: cognitive control and personality in emotion-induced blindness. *Psychon Bull Rev*, 12(4), 654-661.
- Mullins, P. G., McGonigle, D. J., O'Gorman, R. L., Puts, N. A., Vidyasagar, R., Evans, C. J., . . . Edden, R. A. (2014). Current practice in the use of MEGA-PRESS spectroscopy for the detection of GABA. *Neuroimage*, 86, 43-52.
- Murray-Close, D., Han, G., Cicchetti, D., Crick, N. R., & Rogosch, F. A. (2008). Neuroendocrine regulation and physical and relational aggression: the moderating roles of child maltreatment and gender. *Dev Psychol*, 44(4), 1160-1176.

- Naim, R., Abend, R., Wald, I., Eldar, S., Levi, O., Fruchter, E., . . . Bar-Haim, Y. (2015). Threat-Related Attention Bias Variability and Posttraumatic Stress. *Am J Psychiatry*, 172(12), 1242-1250.
- Nam, D. H., Pae, C. U., & Chae, J. H. (2013). Low-frequency, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Patients with Posttraumatic Stress Disorder: a Double-blind, Sham-controlled Study. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 11(2), 96-102.
- Neylan TC, Brunet A, Pole N, Best SR, Metzler TJ, Yehuda R, Marmar CR. (2005). PTSD symptoms predict waking salivary cortisol levels in police officers. *Psychoneuroendocrinology*, 30:373–381.
- Olatunji, B. O., Armstrong, T., McHugo, M., & Zald, D. H. (2013). Heightened attentional capture by threat in veterans with PTSD. *J Abnorm Psychol*, 122(2), 397-405.
- Olf, M., de Vries, G. J., Güzelcan, Y., Assies, J., & Gersons, B. P. (2007). Changes in cortisol and DHEA plasma levels after psychotherapy for PTSD. *Psychoneuroendocrinology*, 32(6), 619-626.
- Ossewaarde, L., Qin, S., Van Marle, H. J., van Wingen, G. A., Fernandez, G., & Hermans, E. J. (2011). Stress-induced reduction in reward-related prefrontal cortex function. *Neuroimage*, 55(1), 345-352.
- Osuch, E. A., Benson, B. E., Luckenbaugh, D. A., Geraci, M., Post, R. M., & McCann, U. (2009). Repetitive TMS combined with exposure therapy for PTSD: a preliminary study. *J Anxiety Disord*, 23(1), 54-59.
- Oznur, T., Akarsu, S., Celik, C., Bolu, A., Ozdemir, B., Akcay, B. D., . . . Ozmenler, K. N. (2014). Is transcranial magnetic stimulation effective in treatment-resistant combat related posttraumatic stress disorder? *Neurosciences (Riyadh)*, 19(1), 29-32.
- Padberg, F., Zwanzger, P., Thoma, H., Kathmann, N., Haag, C., Greenberg, B. D., . . . Moller, H. J. (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res*, 88(3), 163-171.
- Patel, R., Spreng, R. N., Shin, L. M., & Girard, T. A. (2012). Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and beyond: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(9), 2130-2142.
- Pfabigan, D. M., & Tran, U. S. (2015). Editorial: Behavioral and physiological bases of attentional biases: paradigms, participants, and stimuli. *Front Psychol*, 6, 686.

- Philip, N. S., Ridout, S. J., Albright, S. E., Sanchez, G., & Carpenter, L. L. (2016). 5-Hz Transcranial Magnetic Stimulation for Comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression. *J Trauma Stress*, 29(1), 93-96.
- Pierce, M. E., & Pritchard, L. M. (2016). Lower stress-reactive cortisol in female veterans associated with military status but not PTSD. *Stress*, 19(5), 486-491.
- Pruessner, J. C., Wolf, O. T., Hellhammer, D. H., Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Jobst, S., . . . Kirschbaum, C. (1997). Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci*, 61(26), 2539-2549.
- Radley, J. J., Sisti, H. M., Hao, J., Rocher, A. B., McCall, T., Hof, P. R., . . . Morrison, J. H. (2004). Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*, 125(1), 1-6.
- Rohleder, N., Joksimovic, L., Wolf, J. M., & Kirschbaum, C. (2004). Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-Inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 55(7), 745-751.
- Rosenberg, P. B., Mehndiratta, R. B., Mehndiratta, Y. P., Wamer, A., Rosse, R. B., & Balish, M. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14(3), 270-276.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Safety of, T. M. S. C. G. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 120(12), 2008-2039.
- Rosso, I. M., Weiner, M. R., Crowley, D. J., Silveri, M. M., Rauch, S. L., & Jensen, J. E. (2014). Insula and anterior cingulate GABA levels in posttraumatic stress disorder: preliminary findings using magnetic resonance spectroscopy. *Depress Anxiety*, 31(2), 115-123.
- Rudolph, K. E., Sanchez, B. N., Stuart, E. A., Greenberg, B., Fujishiro, K., Wand, G. S., . . . Golden, S. H. (2016). Job Strain and the Cortisol Diurnal Cycle in MESA: Accounting for Between- and Within-Day Variability. *Am J Epidemiol*, 183(5), 497-506.
- Sagliano, L., D'Olimpio, F., Panico, F., Gagliardi, S., & Trojano, L. (2016). The role of the dorsolateral prefrontal cortex in early threat processing: a TMS study. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 11(12), 1992-1998.

- Schuff, N., Neylan, T. C., Lenoci, M. A., Du, A. T., Weiss, D. S., Marmar, C. R., & Weiner, M. W. (2001). Decreased hippocampal N-acetylaspartate in the absence of atrophy in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 50(12), 952-959.
- Sipos, M. L., Bar-Haim, Y., Abend, R., Adler, A. B., & Bliese, P. D. (2014). Postdeployment threat-related attention bias interacts with combat exposure to account for PTSD and anxiety symptoms in soldiers. *Depress Anxiety*, 31(2), 124-129.
- Stein, N. R., Dickstein, B. D., Schuster, J., Litz, B. T., & Resick, P. A. (2012). Trajectories of response to treatment for posttraumatic stress disorder. *Behav Ther*, 43(4), 790-800.
- Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., & Dagher, A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci*, 21(15), RC157.
- Sullivan, R. M., & Gratton, A. (1999). Lateralized effects of medial prefrontal cortex lesions on neuroendocrine and autonomic stress responses in rats. *J Neurosci*, 19(7), 2834-2840.
- Thomas, J. L., Wilk, J. E., Riviere, L. A., McGurk, D., Castro, C. A., & Hoge, C. W. (2010). Prevalence of mental health problems and functional impairment among active component and National Guard soldiers 3 and 12 months following combat in Iraq. *Arch Gen Psychiatry*, 67(6), 614-623.
- Tottenham, N., Tanaka, J. W., Leon, A. C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T. A., . . . Nelson, C. (2009). The NimStim set of facial expressions: judgments from untrained research participants. *Psychiatry Res*, 168(3), 242-249.
- Veer, I. M., Oei, N. Y., Spinhoven, P., van Buchem, M. A., Elzinga, B. M., & Rombouts, S. A. (2012). Endogenous cortisol is associated with functional connectivity between the amygdala and medial prefrontal cortex. *Psychoneuroendocrinology*, 37(7), 1039-1047.
- Waltzman, D., Soman, S., Hantke, N. C., Fairchild, J. K., Kinoshita, L. M., Wintermark, M., . . . Furst, A. J. (2017). Altered Microstructural Caudate Integrity in Posttraumatic Stress Disorder but Not Traumatic Brain Injury. *PLoS One*, 12(1), e0170564.
- Watts, B. V., Landon, B., Gfoft, A., & Young-Xu, Y. (2012). A sham controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Brain Stimul*, 5(1), 38-43.
- Weathers, F. W., Litz, B. T., Herman, D. S., Huska, J. A., & Keane, T. M. (1993, October). The PTSD Checklist (PCL): Reliability, validity, and diagnostic utility. In

annual convention of the international society for traumatic stress studies, San Antonio, TX (Vol. 462).

Weichselgartner, E., & Sperling, G. (1987). Dynamics of automatic and controlled visual attention. *Science*, 238(4828), 778-780.

Wessa, M., Rohleder, N., Kirschbaum, C., & Flor, H. (2006). Altered cortisol awakening response in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 31(2), 209-215.

Williams, J. M., Mathews, A., & MacLeod, C. (1996). The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychol Bull*, 120(1), 3-24.

Wilson, M., Reynolds, G., Kauppinen, R. A., Arvanitis, T. N., & Peet, A. C. (2011). A constrained least-squares approach to the automated quantitation of in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy data. *Magnetic resonance in medicine*, 65(1), 1-12.

Wingenfeld, K., Driessen, M., Terfehr, K., Schlosser, N., Fernando, S. C., Otte, C., . . . Wolf, O. T. (2012). Cortisol has enhancing, rather than impairing effects on memory retrieval in PTSD. *Psychoneuroendocrinology*, 37(7), 1048-1056.

Wu, J., Zhang, S., Li, W., Qin, S., He, Y., Yang, Z., . . . Zhang, K. (2015). Cortisol awakening response predicts intrinsic functional connectivity of the medial prefrontal cortex in the afternoon of the same day. *Neuroimage*, 122, 158-165.

Wust, S., Wolf, J., Hellhammer, D. H., Federenko, I., Schommer, N., & Kirschbaum, C. (2000). The cortisol awakening response - normal values and confounds. *Noise Health*, 2(7), 79-88.

Zhang, W., & Davidson, J. R. (2007). Post-traumatic stress disorder: an evaluation of existing pharmacotherapies and new strategies. *Expert Opin Pharmacother*, 8(12), 1861-1870.

4. CONCLUSION GENERALE

L'objectif de cette thèse était d'évaluer la sécurité, la tolérabilité, et les effets cliniques de la iTBS chez des patients avec PTSD. Nous avons également comme objectifs secondaires d'évaluer les potentielles modulations aux niveaux cognitif et neurobiologique (cortisol, MRS, fMRI) induites par la iTBS. Pour ce faire, nous avons inclus 28 patients avec PTSD qui ont reçu 5 sessions de iTBS active ou placebo, administrées sur 5 jours consécutifs. Les évaluations cliniques et de cortisol ont été conduites 1- en ligne de base (avant la iTBS), 2- immédiatement après les 5 jours de la iTBS, et 3- en suivi (1 mois après la dernière session de la iTBS). Les évaluations cognitives et d'IRM (MRS et fMRI) ont été faites 1- en ligne de base et 2- immédiatement après les 5 jours de la iTBS. Pour un résumé de l'ensemble des résultats de la présente étude, voir le tableau ci-dessous (Tableau 3).

Tableau 3. Résumé des résultats de la présente étude.

	Interactions statistiquement significatives	Implications
Mesures démographiques	Aucune	Suggère une homogénéité entre les groupes quant au sexe, à l'âge, le temps depuis le trauma, les années d'éducation, et la proportion de droitiers.
Mesures de sécurité et d'effets secondaires	Aucune	La iTBS semble sécuritaire telle qu'appliquée dans cette étude. À noter : les effets secondaires les plus souvent rapportés étaient maux de tête et douleurs au cou (rapportés également entre les deux groupes de iTBS).
Mesures de l'humeur	Temps x Session pour <i>calme / agité, confus / allumé, et inquiet / non-concerné</i> et Stimulation x Temps pour <i>alerte / somnolent</i> .	Suggère un effet global d'habituation quant aux procédures expérimentales.
Mesures cliniques	Stimulation x Temps pour l'échelle de <i>qualité de vie</i> . Aucune pour les échelles de <i>PTSD, anxiété ou dépression</i> .	Suggère une amélioration de la qualité de vie chez les deux groupes de iTBS, avec des bénéfices potentiellement plus durables dans le temps chez le groupe ayant reçu la iTBS active. À noter: un effet de temps a été rapporté pour les échelles de PTSD, d'anxiété et de dépression pour les deux groupes de iTBS, suggérant une amélioration avec le temps.
Tâche du Dot Probe	Aucune	À noter : à défaut d'une interaction significative, il y avait un effet <i>groupe</i> en ligne de base, pouvant suggérer différents styles d'approches cognitifs entre les groupes.
Tâche du RSVP	Aucune	-
Mesures de fMRI	Stimulation X Temps	Suggère une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre le DLPFC de l'hémisphère droit (seed) et le mPFC ainsi que le noyau caudé de l'hémisphère droit pour le groupe ayant reçu la iTBS active. À l'inverse, cette connectivité semble avoir diminué suite à la iTBS active.
Mesures de spectroscopie	Aucune	Tendance pour une augmentation du NAA par la iTBS active au niveau du DLPFC de l'hémisphère gauche.
Mesures de cortisol	Stimulation X Temps	Suggère une augmentation de la concentration de cortisol entre la ligne de base et le suivi à un mois, et ce uniquement pour le groupe ayant reçu la iTBS active.

DLPFC = Cortex préfrontal dorsolatéral ; iTBS = *intermittent theta burst stimulation* ; NAA = N-acétylaspartate ; PTSD = Trouble de stress post-traumatique ; RSVP = *Rapid serial visual presentation*.

4.1 LES ASPECTS SÉCURITAIRES DE LA iTBS

Notre protocole de stimulation respectait les recommandations de sécurité quant à la rTMS et la iTBS (voir section 1.13) (Oberman et al., 2011; Rossi et al., 2009). Nous avons choisi de déterminer le seuil moteur de façon active (c.-à-d. lors d'une contraction musculaire mesurée par enregistrements EMG) plutôt qu'au repos ou par observation visuelle des contractions musculaires induites, puisque ces deux techniques ont démontré une propension à surestimer le seuil moteur (Garvey et al., 2003; Temesi et al., 2014; Westin et al., 2014). Une surestimation du seuil moteur entraîne une surestimation de l'intensité de stimulation, et par conséquent, peut augmenter le risque de provoquer une crise d'épilepsie (Oberman et al., 2011). Avant chaque session de la iTBS, nous nous sommes assurés que les patients étaient dans des dispositions favorables à recevoir la stimulation (ex. sommeil, nourriture). Nous avons mesuré les effets secondaires ainsi que les changements potentiels au niveau de l'humeur avant et après chaque séance de la iTBS pour tous les patients. Il est important de noter que la iTBS n'a entraîné aucun événement indésirable (ex. crise d'épilepsie).

En accord avec la littérature concernant la rTMS, nos résultats suggèrent que les effets secondaires les plus souvent rapportés sont le mal de tête et la douleur au niveau du cou. Nous avons rapporté un effet de session de stimulation (première et dernière session) pour la douleur au cou, peu importe la condition de stimulation (active ou placebo). Ceci suggère que les douleurs au cou puissent survenir différemment entre les sessions de stimulation. Par exemple, le stress associé à la nouveauté des procédures de la iTBS chez les patients aurait pu contribuer à une plus forte propension à développer des douleurs au cou (Linton, 2000). Puisque les effets secondaires étaient rapportés de façon similaire chez les groupes iTBS actif

et placebo, il est possible de conclure que la iTBS active n'induit pas davantage d'effets secondaires que la iTBS placebo.

Pour ce qui est de l'humeur, nos analyses ne révèlent aucune interaction entre la condition de stimulation (active ou placebo), le temps (avant et après stimulation) et la session de la iTBS (session 1 à 5). Toutefois, nous rapportons une interaction entre la condition de stimulation et le temps à l'échelle représentant l'item « alerte - somnolent », sans regard au numéro de la session de stimulation. Plus précisément, les analyses post hoc indiquaient une diminution de l'état d'alerte (ou encore, une augmentation de la somnolence) pour le groupe ayant reçu la iTBS placebo. Il est possible que les patients ayant reçu la stimulation placebo aient vécu davantage d'ennui et/ou de fatigue durant l'intervention en raison de l'absence de stimulation perceptible, et donc possiblement moins de stress que les patients ayant reçu la iTBS active. Toutefois, notre évaluation du niveau de masquage à la condition réelle de stimulation reçue indique que les patients, de façon générale, n'ont pas correctement identifié la condition de stimulation. Il est donc également possible que la iTBS active ait réduit l'ampleur de cette diminution du niveau d'alerte chez le groupe ayant reçu la iTBS active. Nous avons par ailleurs rapporté une interaction entre le temps et la session pour les items « calme – agité », « confus – allumé », et « inquiet – non-concerné ». Les analyses post-hoc ont montré que les différences significatives résidaient lors des 2 premières sessions de la iTBS, peu importe la condition de stimulation. Cet effet pourrait s'expliquer par un effet de familiarisation avec les procédures de la iTBS, les patients étant moins agités, moins confus et moins inquiets au fil des sessions.

Nous concluons donc qu'en respectant rigoureusement les recommandations de sécurité internationales, un protocole de 5 sessions sur des jours consécutifs de la iTBS administrée au niveau du DLPFC droit, à intensité déterminée quotidiennement à partir du seuil moteur actif mesuré

par EMG, apparaît être une intervention sécuritaire chez des patients souffrant de PTSD.

4.2 LES EFFETS DE LA iTBS SUR LA SÉVÉRITÉ DES SYMPTÔMES DU PTSD ET SUR LA QUALITÉ DE VIE

Tout d'abord, nous avons rapporté une interaction significative entre la condition de stimulation et le temps pour la qualité de vie. Dans le groupe ayant reçu la iTBS placebo, l'amélioration de la qualité de vie était présente en comparant les scores avant et immédiatement après la iTBS, mais n'était plus significative 1 mois plus tard. Ceci suggère que les bénéfices étaient immédiats, mais ne perduraient pas dans le temps. Il a par ailleurs été suggéré que des temps de mesures plus courts ont tendance à augmenter l'occurrence d'un effet placebo qui tend à se dissiper au fil du temps (Olshansky, 2007). Dans le groupe ayant reçu la iTBS active, l'amélioration de qualité de vie était observable depuis les scores cliniques avant la iTBS jusqu'aux scores au suivi à 1 mois (ainsi que depuis les scores immédiatement après la iTBS jusqu'au suivi à 1 mois). Ces derniers résultats suggèrent un effet différé de la iTBS, mais pouvant perdurer dans le temps. Il est crucial de considérer que la différence avant et immédiatement après la stimulation chez le groupe ayant reçu la iTBS active, bien que non-significative, indiquait néanmoins une amélioration (diminution de 6.4 points au OQ-45) qui était progressive jusqu'au suivi à 1 mois (diminution de 15.9 points au OQ-45). Au contraire, pour le groupe ayant reçu la stimulation placebo, les différences de scores à la OQ-45 entre avant la iTBS et 1 mois plus tard (diminution de 5.22 points au OQ-45), ainsi qu'entre immédiatement après la iTBS et 1 mois plus tard (augmentation de la sévérité de 4.86 points au OQ-45) démontre plutôt un retour vers le niveau de base. De plus, il est important de s'intéresser également aux effets d'une intervention expérimentale au niveau de sa portée clinique, car après tout, à quoi bon

induire une amélioration statistiquement significative si elle n'a pas d'impacts cliniquement significatifs dans la vie des patients ? La significativité clinique d'une diminution de la sévérité de symptômes peut être représentée par un barème utilisé à l'intérieur même d'une échelle de mesure ou encore dans le cadre d'une étude évaluant les propriétés psychométriques ainsi que la sensibilité clinique de cette même échelle. Concernant la qualité de vie, une diminution de 14 points (score) ou plus représente un critère d'amélioration clinique significative au OQ-45 (Beckstead et al., 2003). Or, dans le cadre de notre étude, seul le groupe ayant reçu la iTBS active rencontre ce critère (voir le Tableau 3 de l'article), avec un score d'amélioration moyen de la qualité de vie 3 fois supérieure à celui du groupe placebo (5.22 pour le groupe iTBS placebo contre 15.9 pour le groupe iTBS active de la ligne de base au suivi à 1 mois après la iTBS). Cette observation de la significativité clinique suggère donc également que la iTBS active puisse améliorer la qualité de vie chez des militaires avec PTSD à long terme de façon plus efficace que la iTBS placebo.

Afin de clarifier davantage l'impact de la iTBS active ainsi que placebo sur la qualité de vie des sujets avec PTSD, de futures études pourraient s'intéresser à évaluer de façon plus spécifique des facteurs psychologiques pouvant améliorer la qualité de vie telle que les mécanismes de défense ou encore l'adoption de comportements sains.

Pour ce qui est des symptômes de PTSD, d'anxiété et de dépression, nous avons rapporté une diminution substantielle de la sévérité de ces symptômes dans les deux groupes : le groupe ayant reçu la iTBS active et le groupe ayant reçu la iTBS placebo. La diminution significative de la sévérité des symptômes chez le groupe ayant reçu la iTBS active était attendue de par nos hypothèses découlant des études précédentes de rTMS en PTSD (voir Tableau 1). Toutefois, la diminution significative de la sévérité des symptômes observée chez le groupe ayant reçu la iTBS placebo n'était pas

attendue. D'autant plus que nous n'avons pas rapporté de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Différentes interprétations peuvent expliquer ces résultats. Une première explication possible est que la iTBS active telle qu'administrée dans le cadre de notre étude (considérant les paramètres de stimulation choisis, certaines caractéristiques de l'échantillon ainsi que la durée du suivi), n'améliore pas la sévérité des symptômes chez les militaires avec PTSD comparativement à la stimulation placebo. Cette optique sera abordée plus en détail dans la section 4. « Perspectives et limites relatives à l'utilisation de la iTBS pour le traitement du PTSD ». Toutefois, si la iTBS active était réellement inefficace, il est peu probable que nous ayons observé une telle diminution de la sévérité des symptômes de PTSD, d'anxiété et de dépression, mais également une amélioration significative de la qualité de vie par rapport au groupe placebo au suivi à 1 mois. Une seconde explication par rapport à la diminution de la sévérité des symptômes de PTSD, d'anxiété et de dépression chez le groupe ayant reçu la iTBS placebo, ainsi que l'absence de différence entre les deux groupes réside dans la possibilité d'un effet placebo chez le groupe ayant reçu la iTBS placebo. Cette possibilité sera abordée plus en détail dans la section subséquente ; 3.3 Possibilité d'un effet placebo.

De façon générale, les bénéfices de la iTBS au niveau clinique chez les patients avec PTSD sont en partie supportés par nos résultats quant à la qualité de vie, mais non par nos résultats quant aux symptômes de PTSD, d'anxiété et de dépression, pour lesquels, les deux groupes se sont améliorés au fil du temps.

4.3 POSSIBILITÉ D'UN EFFET PLACÉBO

Nos résultats révèlent un effet placebo, c'est-à-dire une amélioration significative de la sévérité de symptômes cliniques et de la qualité de vie

après la iTBS placebo (effet temps). La présence d'un effet placebo est généralement attendue lors d'essais cliniques où les patients reçoivent ce qu'ils croient être une intervention réelle et constitue une partie intégrale du processus de guérison (Pallanti, 2013; Wang et al., 2003). Que les techniques de rTMS (incluant la iTBS) fassent ou non exception à la manifestation d'effet placebo demeure un sujet à débat (Bae et al., 2011; Jelic et al., 2013; Strafella et al., 2006). Toutefois, les résultats de notre échelle mesurant le niveau de masquage à la condition de stimulation reçue suggèrent que les patients des deux groupes, ainsi que la personne en charge des évaluations cliniques ne pouvaient déterminer avec certitude les conditions de stimulation réellement administrées. Il est crucial de contrôler le niveau de masquage des participants, mais également des évaluateurs, puisque lorsqu'inadéquats, ces derniers peuvent conduire à une surestimation subjective des effets de traitement d'une intervention de l'ordre de 22% et 36% respectivement (Savović et al., 2012). Plus spécifiquement, dans le cadre de notre étude, seulement 9 patients ont pu identifier correctement la condition de stimulation réellement reçue avec un niveau de certitude supérieur à 75% (tel que mesuré par nos échelles du niveau de masquage aux conditions de stimulation). Similairement, l'évaluateur n'a pu identifier correctement la condition de stimulation réellement administrée que chez 5 patients, sur un total de 28 avec le même taux de certitude. De plus, il ne semblait pas y avoir de relation entre le niveau de certitude par rapport à la condition de stimulation reçue et l'ampleur des changements cliniques.

Le fait de prendre part à un processus expérimental peut jouer un rôle important dans la réhabilitation de la sévérité des symptômes. Une étude ayant testé les effets de la rTMS et de la pharmacologie propose que l'effet placebo soit davantage relié à la population étudiée et au design expérimental employé plutôt qu'au traitement en tant que tel (Brunoni et al., 2009). Ces derniers suggèrent par exemple qu'une durée de participation à un traitement s'étendant sur une plus longue période de temps serait plus

propice à entraîner un effet placebo. Notre étude comportait un total de 7 visites à la Base Militaire de Valcartier en avant-midi, et 2 visites à IRM Québec en après-midi, où les patients devaient se présenter pour le traitement et/ou les prises de mesure. Pour certains patients, cette mobilisation à participer activement à leur réhabilitation aurait pu contribuer à elle seule à augmenter leur proactivité et leur motivation par rapport à leur état et ainsi diminuer la sévérité de leurs symptômes. D'autant plus que plusieurs patients menaient un train de vie moins actif qu'à l'habitude en raison de leurs symptômes, mais parfois également en raison d'un arrêt de travail. Ainsi, il est possible d'inférer que pour chaque groupe, y compris le groupe placebo, une diminution plutôt qu'un plateau puisse être attendue au niveau de la sévérité des symptômes avec une participation à un traitement sur une période de plus de 1 mois.

L'effet placebo pourrait être lié à l'utilisation d'autres traitements en dehors du cadre de notre étude ou à la modification des traitements existants. Toutefois, il est important de noter que nous n'avons pas interféré avec la pharmacothérapie ou la fréquence des suivis psychothérapeutiques des patients (en dehors d'exiger une stabilité depuis 3 semaines avant de commencer l'étude). De plus, l'addition de la rTMS active à un traitement psychothérapeutique chez des sujets avec PTSD n'a pas été démontrée comme étant supérieure à l'effet seul d'un traitement rTMS ou psychologique (Isserles et al., 2013; Osuch et al., 2009). Cette hypothèse sous-tend ainsi un manque d'efficacité de la iTBS active, telle qu'administrée dans le cadre de la présente étude, comparativement à la iTBS placebo.

En dehors de facteurs généraux (ex. attentes des patients, interactions avec les chercheurs, désirabilité sociale), plusieurs éléments inhérents aux études de rTMS tels que l'appareil de stimulation en soi, le bruit qu'il émet, ses effets sensoriels tangibles au niveau du cuir chevelu ainsi que l'induction de réflexes involontaires visuellement observables au niveau des doigts

auraient pu augmenter la magnitude d'effets placebo vécus chez le groupe ayant reçu la iTBS placebo (Kaptchuk et al., 2000).

D'autre part, la fréquence des sessions de détermination du seuil moteur (ex. avant chaque session de rTMS) pourrait avoir contribué au fait d'augmenter l'illusion de bénéfices associés à un traitement actif. La participation à une étude où seule la 1^{re} des 10 journées de stimulation comprend la détermination du seuil moteur pourrait renforcer l'idée qu'il s'agisse d'un traitement placebo durant les 9 autres journées où il y a absence complète de sensation physiologique lors des sessions de stimulation. L'une des lacunes pourrait résider dans le manque de détails et par conséquent, d'homogénéité quant aux procédures de rTMS placebo dans la littérature (Rossi et al., 2009; Lisanby et al., 2001).

4.4 MODULATION DU BIAIS ATTENTIONNEL PAR LA iTBS

Nous rapportons aucune interaction entre la condition de stimulation et le temps pour le biais attentionnel envers les stimuli exprimant de la colère aux deux tâches cognitives utilisées dans le cadre de cette étude. Ceci est contraire à nos hypothèses et à la littérature ayant rapporté une modulation par la rTMS d'un biais attentionnel envers des stimuli émotionnels. Par exemple, une étude avait comparé les effets de la LF rTMS au niveau du PFC, gauche, droit, et placebo chez 8 sujets sains (Honk et al., 2006). Ils ont rapporté que seule la rTMS au niveau du PFC gauche avait entraîné une diminution du biais envers les stimuli menaçants. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette différence de résultats tels que la population étudiée et les paramètres de stimulation, mais de façon plus importante, le paradigme cognitif utilisé impliquait davantage la mémoire que l'attention. En effet, au meilleur de notre connaissance, il n'existe aucune étude ayant testé les effets de la rTMS sur les paradigmes du *Dot probe* ou de la RSVP par le biais de

stimuli à valence émotionnelle. Bien que ceci complique l'interprétation de nos résultats nous nous attarderons plus particulièrement à la littérature directement liée au biais attentionnel envers les stimuli exprimant de la colère en PTSD.

Il existe par exemple une importante littérature ayant montré que les individus avec PTSD traitent de façon préférentielle les stimuli menaçants pouvant évoquer des souvenirs de l'évènement traumatique comparativement à d'autres stimuli émotionnels non spécifiques à l'évènement traumatique (Bryant & Harvey, 1995; Fani et al., 2012; McNally et al., 1990; Todd et al., 2015; Weber, 2008). Plusieurs facteurs peuvent contribuer à une meilleure compréhension de nos résultats quant à l'absence de modulation du biais attentionnel par la iTBS, voire à l'absence d'un robuste et uniforme biais attentionnel pour les stimuli exprimant de la colère chez les patients souffrant de PTSD en ligne de base.

Nous avons mentionné en introduction générale une théorie selon laquelle la sévérité des symptômes de PTSD était fonction de la propension à démontrer un biais attentionnel pour les stimuli menaçants chez un sujet (Schoorl et al., 2014). Or, le fait que nous n'ayons rapporté aucune différence quant à la sévérité des symptômes de PTSD entre nos 2 groupes pourrait en partie expliquer l'absence d'interaction entre la condition de stimulation et le temps quant à la modulation du biais attentionnel par la iTBS chez nos patients. Toutefois, nous aurions pu nous attendre à une diminution significative du biais attentionnel dans les deux groupes, telle que ce fût le cas pour la sévérité des symptômes. Il demeure possible que l'effet placebo associé à la stimulation se limite aux effets cliniques et ne soit pas observable au niveau cognitif. Toutefois, afin de mieux comprendre cette absence de modulation de l'AB pour les stimuli exprimant de la colère, voyons ce qu'il en est pour chacune de nos tâches attentionnelles sur une base individuelle.

Pour ce qui est de la tâche du Dot Probe, nous avons rapporté une différence en ligne de base entre nos groupes actif et placebo pour la condition masquée (c.-à-d. lorsque les stimuli étaient présentés durant 100ms et masqués durant 1400ms). Plus particulièrement, le groupe placebo présentait un biais attentionnel envers les stimuli exprimant de la colère alors que le groupe actif présentait un biais attentionnel d'évitement des stimuli exprimant de la colère. Cette différence quant à la direction du biais attentionnel pour les stimuli exprimant de la colère pourrait traduire une hétérogénéité dichotomique à l'intérieur de notre échantillon de patients avec PTSD (Naim et al., 2015). Effectivement, une théorie (Elliot & Thrash, 2002) veut que les stimuli en lien avec l'événement traumatique provoquent chez le patient une réaction déficiente de gestion en lien avec l'approche (engagement du traitement de l'information) ou l'évitement (suppression du traitement de l'information) (Fauerbach et al., 2009). Cette théorie complexifie une interprétation intégrative de groupe puisqu'il semblerait que les groupes iTBS actif et placebo puissent être également subdivisés en fonction de la direction de leur biais attentionnel.

Nos résultats allant dans le sens d'une grande variabilité concernant la direction du biais concordent avec la littérature sur la tâche du Dot probe chez les sujets avec PTSD. Par exemple, une variabilité semblable au niveau de la direction du biais attentionnel a été rapportée avec l'utilisation du Dot Probe (utilisant des mots comme stimuli) chez un groupe de sujets avec PTSD comparativement à un groupe de sujets contrôle exposé sans diagnostic, ainsi qu'un groupe contrôle non-exposé (Lacoviello et al., 2014). Ces derniers rapportent que la variabilité de la direction du biais attentionnel était plus importante chez un groupe de sujets avec PTSD que chez un groupe de sujets exposés à un trauma sans avoir développé de PTSD ainsi qu'un groupe de sujets sains. Cette étude rapporte également que l'ampleur de cette variabilité était fonction de la sévérité des symptômes. Tel que mentionné ultérieurement, nos groupes présentaient d'importantes (bien que

non statistiquement significatives) différences au niveau de la sévérité des symptômes.

Le type de symptôme représente un autre élément pouvant contribuer à expliquer la bidirectionnalité du biais attentionnel pour l'information menaçante chez les sujets avec PTSD. Par exemple, un profil de PTSD présentant davantage une symptomatologie liée à l'état d'hypervigilance emploierait des modalités sensorielles et de préparation à l'action qui outrepassent le traitement cognitif, et par conséquent interfèrent avec le temps d'analyse pour un stimulus donné (Weber, 2008). Certains auteurs ont émis la théorie selon laquelle les symptômes d'hyperréactivité face aux stimuli rappelant l'événement traumatique seraient inversement liés aux symptômes d'affect plat chez les individus avec PTSD ; il y aurait une alternance entre une intense période de reviviscence et d'émotions négatives suivie d'une accalmie provoquant un émoussement de l'affect (Miller & Litz, 2004). Cette théorie implique que les anomalies du traitement cognitif de stimuli émotionnels chez les individus avec PTSD seraient secondaires à une réponse émotionnelle conditionnée par les stimuli liés au trauma. La présence de stimuli liés à l'évènement traumatique viendrait enclencher « primer » le système de réponse émotionnelle aversive et faciliterait du même coup une réponse défensive et une hypervigilance envers les stimuli liés au trauma. Le modèle incorpore également le principe que conséquemment à cette hypervigilance s'accompagnerait une hypo-réactivité aux stimuli évoquant normalement une réponse hédonique (c.-à-d. une réponse de plus en plus réactive aux stimuli liés au trauma, et de moins en moins réactive aux stimuli positifs). Par ailleurs les symptômes de ruminations en PTSD (ex. réminiscence d'éléments en lien avec l'évènement traumatique) pourraient favoriser un traitement préférentiel de certains types de stimuli (ex. stimuli liés à l'évènement traumatique) puisque ces derniers sont remémorés plus souvent et donc davantage consolidés (Kolb, 1987). Les schèmes liés à l'évènement traumatique étant davantage activés pour les

sujets avec PTSD, ces derniers auront davantage tendance à appréhender les stimuli menaçants. Ils auront par conséquent tendance à juger comme étant menaçants des stimuli nouveaux ou ambigus (ex. expressions faciales neutres) (Weber, 2008). En résumé, il est possible que non seulement la sévérité, mais également le type de symptômes puisse contribuer à un biais attentionnel envers les stimuli exprimant de la colère et créer un facteur confondant de bidirectionnalité. Nous croyons donc qu'afin de clarifier les effets de la iTBS sur le biais attentionnel pour les stimuli exprimant de la colère chez des sujets avec PTSD, les études futures auraient avantage à se concentrer uniquement sur la dimension cognitive ainsi qu'à diviser les groupes en fonction de leur style d'approche ou d'évitement par rapport aux stimuli exprimant de la colère avant la iTBS.

Par rapport à la tâche de RSVP, nous n'avons rapporté aucun effet ou interaction statistiquement significatif. Tel que mentionné précédemment, aucune étude de rTMS jusqu'à maintenant n'a utilisé le paradigme du RSVP avec des stimuli émotionnels chez des sujets avec PTSD. Toutefois, une étude a testé les effets de 10 jours de HF rTMS active ou placebo au niveau du DLPFC gauche chez 19 femmes ayant un trouble de dépendance à alcool (Höppner et al., 2011). Cette étude a utilisé le même paradigme de RSVP que dans le cadre de notre étude, mais avec des stimuli liés à l'alcool plutôt que des expressions de colère (ce qui demeure un paradigme de biais attentionnel). Ils rapportent que le groupe ayant reçu la rTMS active présentait une diminution à correctement identifier les stimuli liés à l'alcool. Ils interprètent ce résultat comme pouvant être relié à une augmentation de l'inhibition de l'amygdale par le DLPFC, diminuant ainsi le biais envers l'alcool. Bien qu'il s'agisse de populations et de paramètres de stimulation différents des nôtres, nos deux études ont utilisé le même paradigme cognitif (RSVP). Il se peut donc que des paramètres méthodologiques à l'intérieur même de notre tâche, aient pu affecter nos résultats. Par exemple, il est donc possible que l'utilisation d'expressions faciales contribue à l'absence de biais

attentionnel distinct pour les stimuli menaçants. En effet, il a été démontré que l'utilisation de différents types de stimuli (ex. mots vs expressions faciales) pouvait affecter le biais attentionnel différemment (Isaac et al., 2012). Il est même rapporté que contrairement aux mots, une latence attentionnelle était présente avec l'utilisation d'expressions faciales de façon similaire pour les stimuli menaçants ainsi que pour les stimuli neutres. De plus, une autre étude a rapporté une absence au niveau des mesures de réactivité typiquement observées via électroencéphalographie durant le traitement d'expressions faciales neutres et de colère chez des sujets avec PTSD comparativement à un groupe de sujets sains (Felmingham et al., 2003). Afin d'expliquer ces résultats, les auteurs ont proposé l'hypothèse d'une difficulté à discriminer entre une absence de menace et une menace généralisée chez les sujets avec PTSD. À cette proposition, s'est également ajoutée la possibilité que l'absence de discrimination rapportée entre les expressions faciales neutres et de colère soit plutôt due à un patron d'évitement quant au traitement des stimuli menaçants chez les sujets avec PTSD. Il existe toutefois une dimension par rapport au temps de présentation qui est difficile à interpréter à l'intérieur du paradigme de l'attentional blink tel que mesuré par notre tâche du RSVP. Puisqu'il existe une certaine dichotomie dans la littérature quant au traitement des émotions en PTSD, une variante « patron de traitement envers la menace » ainsi qu'une variante « patron de traitement d'évitement de la menace » pourraient s'avérer importantes à considérer au-delà de la seule distinction « type de trauma ».

Si les visages exprimant de la colère et neutres peuvent effectivement être traitées de façon similaire au niveau de l'attention chez les sujets avec PTSD, il est par conséquent possible de contaminer le calcul d'un biais attentionnel qui se base sur ces deux mêmes composantes. D'ailleurs, bien que nous ayons utilisé une base de stimuli validés (c.-à-d. le *NimStim Face Stimulus Set*), il existe d'autres variantes intéressantes liées au choix des stimuli à considérer par rapport aux études précédemment citées ainsi qu'à

nos résultats. Tout d'abord, il existait des versions plus intenses quant à la saillance émotionnelle (ex. avec la bouche ouverte pour chaque émotion, voir (Tottenham et al., 2009)). Les auteurs mentionnent d'ailleurs que l'utilisation de ces stimuli a tendance à augmenter le contraste et faciliter la distinction entre chaque type d'expressions faciales. Cette bande de stimuli compte jusqu'à 3 niveaux d'intensité pour une émotion donnée. Puisque nous avons utilisé les stimuli d'intensité de base (bouche fermée), il est possible que la réponse émotionnelle générée par chaque type d'expressions faciales n'ait pas été suffisamment segmentée. Nous avons initialement choisi le niveau d'intensité émotionnel de base afin de ne pas entraîner d'hyperréactivité qui doive nécessiter une intervention avec les patients atteints de PTSD. Afin d'éviter cette lacune méthodologique, il apparaît crucial de faire juger l'intensité ainsi que la crédibilité des différentes expressions faciales à notre échantillon de patients avant les tâches comportementales, et ce, même s'il s'agit d'une bande de stimuli validée. D'autant plus que nous avons altéré les stimuli en question. En effet, un autre point important est que puisqu'il a été proposé que le niveau de saillance personnel contribue au biais attentionnel (Shapiro et al., 1997), nous avons décidé d'ajouter des casques militaires canadiens sur les visages de chaque stimulus utilisé (voir Figure 7). Or, il est possible que la seule vue d'un élément lié à leur trauma (c.-à-d. casque militaire canadien avec motif de camouflage) ait engendré une perception négative du traitement émotionnel nonobstant de l'expression faciale présentée.

Figure 7. Exemple de stimulus utilisé lors des tâches cognitives de notre étude.



Un facteur important à considérer réside dans la méthode de calcul utilisée dans notre paradigme du RSVP pour le « Attentionnal Blink » (c.-à-d. délai 5 à 500ms – délai 2 à 200ms). Afin d'assurer une fiabilité maximale, les études futures devraient inclure un délai où davantage de temps est alloué à l'attention (ex. 800 à 1000ms) afin d'obtenir une mesure plus claire et robuste de la performance attentionnelle optimale (c.-à-d. performance au délai 8 à 800ms). En effet, des études ont suggéré qu'un minimum de 800ms serait nécessaire afin de résorber complètement l'effet « d'attentional blink » dans un contexte de stimuli avec valences émotionnelles (Most et al., 2005; Olatunji et al., 2013). Ceci s'avère particulièrement important dans le contexte d'une population d'étude présentant des troubles connus au niveau de l'attention, tel que les sujets avec PTSD (Wensing et al., 2014).

D'une manière plus intégrative par rapport à nos deux tâches cognitives, il est également important de mentionner que nos résultats accusent d'une importante variabilité (écart-type) intergroupe quant à leurs

scores (temps de réaction et/ou nombre de bonnes réponses). D'un côté, cela pourrait refléter la nécessité d'un plus grand échantillon afin de bien capturer les effets de la iTBS sur le biais attentionnel envers les visages exprimant de la colère tels que mesuré au Dot Probe ou au RSVP. D'un autre côté, la variabilité quant à nos résultats du biais attentionnel pourrait être due à des paramètres méthodologiques employés dans nos tâches cognitives. Plus spécifiquement, des facteurs tels que les stimuli expérimentaux utilisés (ex. pictogrammes, photographies de visages, « morphing ») ; l'intensité des stimuli (ex. faible – bouche fermée ou forte – bouche ouverte) ; ainsi que les différentes variantes apportées à la tâche (ex. temps de présentation, modalité sensorielle sollicitées, etc.) pourrait avoir influencé nos résultats (Koster et al., 2007; Pfabigan & Tran, 2015). Il existe également d'autres facteurs qui ne sont pas liés aux tâches, mais qui peuvent tout de même contribuer au manque de convergence quant à la performance de biais attentionnel pour les visages exprimant de la colère chez les sujets avec PTSD tel que la source de l'événement traumatique des sujets (ex. viol ou guerre); le stade du trauma (ex. aigu ou chronique); ainsi que la présence ou l'absence de comorbidité.

Pour conclure quant à l'interprétation de nos résultats cognitifs, une multitude de variables méthodologiques pourrait être responsable de l'absence de modulation du biais attentionnel rapporté ici. De plus, il apparaît d'une grande importance pour les études à venir de tenir compte du style de traitement émotionnel (c.-à-d. évitement ou approche par rapport aux visages exprimant de la colère) pouvant influencer les performances attentionnelles chez des sujets avec PTSD.

4.5 MODULATION DE LA FC DLPFC DROIT-MPFC DROIT PAR LA iTBS

Nous avons rapporté que la iTBS active a entraîné une augmentation de la FC entre le DLPFC droit et le mPFC droit comparativement à ceux ayant reçu la iTBS placebo (voir Figure 4 de l'article). Nous avons préalablement déterminé le DLPFC droit comme notre région d'intérêt (*seed*) puisqu'il s'agissait de notre site de stimulation, mais également en raison de son implication dans le PTSD. La notion de *seed* réfère au fait que l'analyse de connectivité compare les fluctuations du décours temporel du signal à l'intérieur des voxels du DLPFC droit aux voxels de toutes les autres régions du cerveau.

En ce qui a trait à la littérature, il peut s'avérer complexe d'interpréter de façon comparative nos résultats, puisqu'aucune étude n'a à ce jour évalué les effets de la rTMS au niveau du DLPFC par rapport à sa FC au repos chez des sujets avec PTSD. Nous devons donc nous tourner vers des études effectuées auprès de population différentes. Par exemple, une récente étude a appliqué 25 sessions de HF rTMS au niveau du DLPFC gauche chez 17 patients avec dépression majeure (Liston et al., 2014). Ils ont rapporté que la rTMS avait entraîné une anti-corrélation (c.-à-d., en fMRI ; corrélation de désactivations) entre le DLPFC gauche et le mPFC, ce qu'ils interprètent comme une régulation entre le CEN (DLPFC) et le DMN (mPFC). Ils ajoutent qu'il est possible que l'action thérapeutique de la rTMS passe par une optimisation de la cognition étant donnée de l'implication de la connectivité CEN – DMN qui y est associée (Anticevic et al., 2012). Bien que nous ayons rapporté une augmentation de la corrélation de la FC entre le DLPFC et le DMN, il demeure que nos résultats vont de pair avec ceux de Liston et collègues, en ce sens que la rTMS/iTBS semble moduler cette FC. Évidemment, plusieurs facteurs cruciaux peuvent expliquer la différence de résultats quant à la direction de la corrélation tels que la population à l'étude ainsi que les paramètres de stimulation. Par ailleurs, une étude au devis

similaire ayant utilisé la HF rTMS chez des sujets avec dépression majeure, et trouble unipolaire ou bipolaire rapporte qu'une FC plus importante en ligne de base entre le PFC dorsomédian et le mPFC était associée à une meilleure réponse au traitement (Salomons et al., 2014). Ces résultats sont également partiellement appuyés par les nôtres en ce sens que la iTBS active a augmenté la FC entre le DLPFC et le mPFC chez les sujets ayant reçu cette condition, et que ces mêmes sujets se sont par ailleurs améliorés de façon significative avec l'intervention.

Par ailleurs, nos résultats s'inscrivent de façon pertinente dans le cadre de la théorie d'un débalancement de neuroconnectivité généralement acceptée en PTSD implique une hypoactivation des lobes frontaux, couplée à une hyperactivation du système limbique (Etkin & Wager, 2007; Rauch et al., 2006). Cette théorie est dérivée d'études ayant démontré la réponse exagérée de l'amygdale par rapport à ses implications au niveau des affects négatifs tels que la peur et l'anxiété qui sont des composantes clés de la détection de la menace, chez des sujets avec PTSD. Par exemple, une hyperactivation de l'amygdale lors d'exposition à des sons associés à la guerre a été rapportée chez des vétérans avec PTSD comparativement à un groupe de vétérans exposés sans PTSD, ainsi qu'à un groupe de vétéran non-exposé (Liberzon et al., 1999). Ainsi, en utilisant le paradigme de provocation de symptômes à partir de scripts, il a également été démontré que les sujets avec PTSD présentaient moins d'activation au niveau préfrontal que les sujets exposés sans diagnostic de PTSD (Lanius et al., 2001). Parallèlement au modèle cognitif de Ehlers et Clark mentionné précédemment, ce débalancement de neuroconnectivité implique une incapacité du lobe frontal à inhiber les messages de détection de la menace provenant des régions limbiques telles que l'amygdale, ce qui conduirait à une régulation mésadaptée de la gestion de la peur ainsi que de la détection de la menace en PTSD. Il peut ainsi être déduit qu'une augmentation de la connectivité au niveau préfrontal chez des sujets avec PTSD puisse être

souhaitable, tel que ce fut le cas avec nos patients ayant reçus la iTBS active. Partant de ce principe général, en quoi notre premier résultat d'une augmentation de la connectivité DLPFC droit – mPFC peut-il être impliqué, voire même bénéfique, chez pour des patients avec PTSD ?

Le mPFC est localisé dans la portion antérieure de la partie centrale des lobes frontaux. Le mPFC, à l'instar du DLPFC, est une région impliquée dans la gestion des émotions (Etkin et al., 2011). Le mPFC est également l'une des composantes principales du réseau par défaut (DMN, de l'anglais : *Default mode network*) qui est également impliqué dans la régulation des émotions ainsi que des références internes (Grady et al., 2010; Mason et al., 2007). Des anomalies de ce réseau ont été rapportées chez des sujets avec PTSD (Bluhm et al., 2009). Puisqu'il s'agissait d'hypoconnectivité chez les sujets avec PTSD, il est possible que la iTBS active ait amélioré l'intégrité du DMN chez nos patients avec PTSD en affectant des fonctions qui y sont associées telle que la régulation des émotions. Récemment, les difficultés cognitives ainsi que la sévérité des symptômes de PTSD ont également été associées au couplage entre le mPFC et les parties latérales du PFC (Clausen et al., 2017). Bien que les résultats de neuroconnectivité de cette étude concordent avec les nôtres, leurs résultats concernant les difficultés cognitives ne semblent pas supportés par nos résultats cognitifs. Il est possible que ce soit en raison des fonctions cognitives mesurées. Nos deux tâches cognitives étaient axées sur la dimension émotionnelle dans un contexte de biais attentionnel, alors que Clausen et collègues ont utilisé une batterie de tests neuropsychologiques sans dimension émotionnelle. Ainsi, puisque nous avons antérieurement établi que les sujets avec PTSD souffraient de différents troubles cognitifs avec (Wensing et al., submitted) ou sans dimension émotionnelle (Wensing et al., 2014), il est possible que l'augmentation de la connectivité DLPFC droit – mPFC par la iTBS chez notre groupe actif, ait également amélioré certaines de ces fonctions qui n'étaient pas mesurées dans le cadre de notre étude. Somme toute, étant donné de

l'importance des connexions neuronales à l'intérieur du PFC ainsi que des impacts négatifs au niveau des symptômes associés au PTSD lorsque des aberrations de ses connexions sont présentes, il apparaît pertinent de pouvoir en moduler la connectivité au niveau préfrontal.

Partons maintenant de la prémisse que tous les patients se sont améliorée de façon significative au niveau de la sévérité des symptômes, peu importe leur traitement. Toutefois, considérons également qu'ils ont présenté des patrons de connectivité différents : les patients ayant reçu la iTBS active ont vu leur connectivité augmenter entre le DLPFC droit et le mPFC contrairement à une diminution de cette même connectivité pour les patients ayant reçu la stimulation placebo. L'augmentation de la connectivité DLPFC droit-mPFC pourrait être liée aux fonctions de contrôle exécutif (ex. top-down) du PFC et favoriserait son rôle inhibiteur sur les messages exagérés de détection de la menace en provenance du système limbique (ex. amygdale), résultant ultimement en une amélioration des symptômes (possiblement en diminuant le processus de conditionnement de la peur). Supportant également ce rôle modérateur du mPFC sur le système limbique, une étude de FC a rapporté que la connectivité entre le mPFC et l'amygdale serait un prédicteur du niveau d'anxiété (Kim et al., 2011). Il existe effectivement une grande densité de matière blanche formant un réseau entre le mPFC et les régions amygdaloïdes (Stefanacci & Amaral, 2002). Il a par ailleurs été suggéré que l'hypoconnectivité amygdalo-frontal qui inclut des régions comme le DLPFC serait davantage associée à des symptômes de dépression alors que l'hyperconnectivité amygdalo-vmPFC serait davantage associée à des symptômes d'anxiété (Satterthwaite et al., 2016). Toutefois, il s'agit ici d'extrapolations par rapport à la FC que nous avons observée chez nos patients. Une avenue intéressante serait d'évaluer le traitement des émotions ainsi que les processus impliqués dans la détection de la menace en temps réelle (c.-à-d. FC en simultané avec la passation de tâche impliquant ces mécanismes cognitifs avec une dimension liée aux émotions). Pour aller

encore plus loin, il serait intéressant de tester les effets de la rTMS, lorsqu'appliquée sur une cible déterminée à partir de son activation maximale (ex. DLPFC droit ventral – amygdale) durant une tâche de détection de la menace.

4.6 MODULATION DES TAUX DE NAA ET DE GABA PAR LA iTBS

En raison d'un nombre important d'exclusions de données dues à des artéfacts de mouvements lors de l'acquisition d'imagerie par résonance spectroscopique, les résultats de ces analyses n'ont pas été présentés dans l'article de la présente thèse.

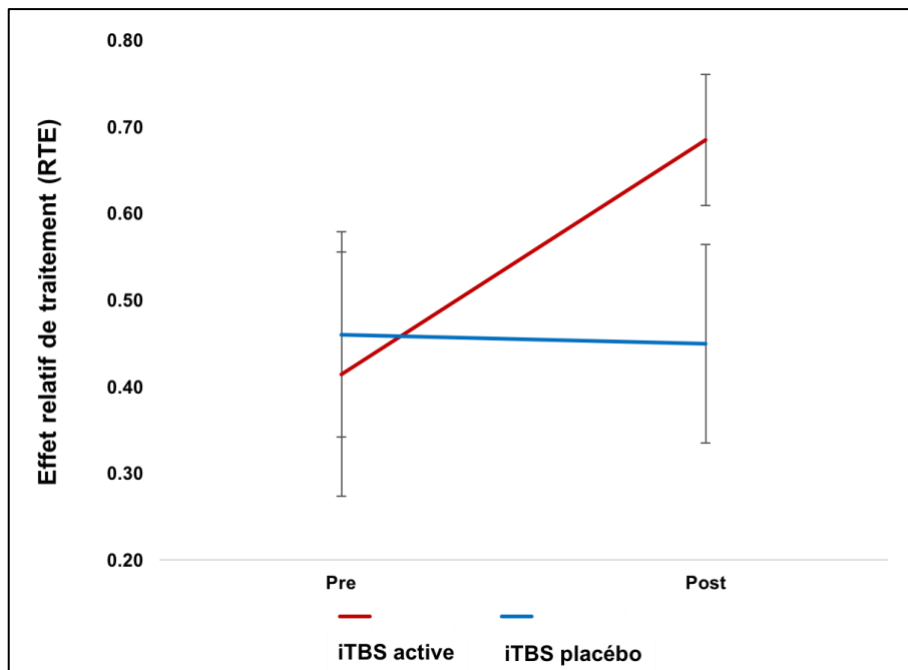
À titre d'information et à des fins de transparence, toutes analyses effectuées sur les concentrations de NAA et de GABA étaient non-significatives. Il est donc possible de conclure à une absence d'effets modulateurs entre la iTBS active et la iTBS placebo sur les concentrations de NAA et de GABA, dans les conditions telles que décrites pour cette étude. Plusieurs des comparaisons comptaient moins de 10 sujets par groupe, ce qui pourrait, entre autres, expliquer l'absence de différence statistiquement significative.

Plusieurs facteurs peuvent avoir contribué aux artéfacts de mouvements ici rapportés. Par exemple, il existe une association importante entre l'anxiété et les artéfacts de mouvements en IRM (Brennan et al., 1988; Thompson & Coppens, 1994). Ainsi, la consigne de rester sans mouvement a peut-être été difficile à observer en raison qu'il s'agissait d'une population anxieuse dont plusieurs patients souffraient également, à différents degrés d'intensité, de claustrophobie (tel que mentionné par leur psychiatre, ou directement par les patients). De plus, les séances d'IRM avaient toujours lieu le vendredi après-midi, après avoir passé les évaluations cliniques et

cognitives le matin. Il est donc possible qu'un certain niveau de fatigue ait été présent au moment venu de passer l'IRM. De plus, les séances d'examen par IRM duraient environ 50 minutes avec les 3 blocs d'acquisition de spectroscopie effectués à la toute fin (13 minutes pour chaque VOI). Il est possible que de la fatigue et de l'inconfort se soient manifestés plus particulièrement vers la fin de la période d'acquisition. L'ordre d'acquisition des VOIs était randomisé, ce qui aurait pu déployer l'effet de fatigue sur chaque voxel une fois compilé et que la fatigue ait affecté chaque VOI.

Toutefois, il est intéressant de noter que nous avons observé une augmentation très près du seuil de significativité statistique ($p = 0.052$) des concentrations de NAA au niveau du DLPFC gauche après les séances de stimulation, uniquement pour les patients ayant reçu la iTBS active (voir Figure 8). Pour cette analyse, 11 patients ayant reçus la iTBS active ont été comparés à 12 patients ayant reçu la iTBS placebo.

Figure 8. Concentrations de NAA dans le DLPFC gauche avant et après les séances de stimulation chez les patients ayant reçu la iTBS active comparativement à ceux ayant reçu la iTBS placebo.



À ce sujet, une étude récente a démontré qu'en appliquant la rTMS (HF) au niveau du DLPFC gauche, il était possible d'augmenter des taux anormalement bas de NAA au niveau de l'ACC chez une population dépressive, après un traitement suivi avec succès (Zheng et al., 2015). Il a même été proposé que les modulations métaboliques de la rTMS au niveau du DLPFC seraient proportionnelle à l'intensité de stimulation (Luborzewski et al., 2007). Ces résultats pourraient aller dans le même sens que nos observations pour une modulation possible des concentrations de NAA par la iTBS active. À ce stade, il serait toutefois imprudent, de lier cette augmentation de NAA par la iTBS à une quelconque amélioration clinique.

4.7 MODULATION DE LA FC DLPFC DROIT-NOYAU CAUDÉ DROIT PAR LA iTBS

Nous avons rapporté que la iTBS active a entraîné une augmentation de la FC entre le DLPFC droit et le noyau caudé droit comparativement à ceux ayant reçu la iTBS placebo. Le noyau caudé est une subdivision du striatum, qui fait partie des ganglions de la base. Le noyau caudé est une région clé dans le circuit de la récompense (Haber, 2011), mais joue également un rôle au niveau des fonctions exécutives (Haber, 2016), et possède plusieurs connexions afférentes avec des aires corticales telles que le PFC (Draganski et al., 2008).

Tel que mentionné précédemment, le fait qu'il n'existe aucune étude à ce jour ayant évalué les effets de la rTMS sur la connectivité fonctionnelle chez des sujets avec PTSD, nous amène à comparer nos résultats à des populations cliniques différentes. Par exemple, une récente étude a testé les effets de 2 semaines de HF rTMS appliquée au niveau du DLPFC gauche chez 24 patients avec dépression majeure (Kang et al., 2016). Ils rapportent

une plus grande diminution de la FC entre le DLPFC gauche et le noyau caudé gauche. Ils rapportent également que cette même diminution de FC prédisait la diminution de la sévérité des symptômes dépressifs. Encore une fois, les différences de modulation observées entre les résultats de Kang et collègues et les nôtres, quant à la corrélation de la FC entre le DLPFC et le noyau caudé peuvent être dues à plusieurs facteurs tels que la population clinique, les paramètres de stimulation ainsi que la région *seed* d'intérêt. Somme toute, la rTMS/iTBS semble pouvoir moduler la FC DLPFC – noyau caudé, et cette modulation pourrait être associée à une amélioration de l'état de santé.

Le noyau caudé semble effectivement être impliqué dans la pathologie du PTSD. Plusieurs anomalies au niveau neuronal ont été rapportées concernant les noyaux caudés chez les sujets avec PTSD. Au niveau volumétrique par exemple, on rapporte des diminutions structurelles de la matière grise au niveau des noyaux caudés chez les sujets avec PTSD comparativement aux contrôles (Herringa et al., 2012). Par ailleurs, il existerait une association entre des atteintes au niveau de l'intégrité de la matière grise des noyaux caudés avec des déficits au niveau de la mémoire chez des sujets avec PTSD (Waltzman et al., 2017). Une méta-analyse a également rapporté que de façon générale, les sujets avec PTSD présenteraient moins d'activation au niveau des noyaux caudés que les sujets sains (Patel et al., 2012). D'une part, ces résultats suggèrent la présence d'un rôle pour le noyau caudé dans la pathologie du PTSD. D'autre part, il semble que l'hypoactivation du noyau caudé serait davantage associée à des aspects pathologiques, tant chez des individus avec PTSD que chez des individus souffrant d'autres troubles psychiatriques. Nos résultats indiquant que la iTBS active augmente la FC du noyau caudé s'inscrivent de façon positive dans un tel contexte où une association semble exister entre une hypoactivation du noyau caudé et un état pathologique.

À ce sujet, il a démontré que les individus souffrants de dépression présentaient un métabolisme (consommation de glucose ; indicateur d'activation cérébrale) plus faible que les sujets contrôles au niveau du noyau caudé, mais que cet effet pouvait se résorber à l'aide d'un traitement (Brody et al., 2001). Par ailleurs, une réduction de la connectivité entre le DLPFC et les noyaux caudés a été associée à un état pathologique en schizophrénie (Su et al., 2013). En anxiété également, il a été démontré que durant la provocation de symptômes les sujets non phobiques présentaient une plus forte associativité entre le DLPFC et les ganglions de la base seulement chez les sujets phobiques (Scharmuller et al., 2015). De façon générale, ces résultats semblent suggérer un effet favorable d'une augmentation de la connectivité DLPFC-noyau caudé par rapport à un état pathologique. De façon intéressante, comme pour la connectivité du DLPFC-mPFC, les sujets ayant reçu la iTBS placebo démontrent une diminution de la connectivité DLPFC droit-noyau caudé droit, contrairement aux sujets ayant reçu la iTBS active qui présente plutôt une augmentation de la connectivité DLPFC droit-noyau caudé droit. Ainsi, il serait possible que l'amélioration de symptômes chez le groupe ayant reçu la iTBS active soit liée à l'augmentation de cette connectivité DLPFC droit-noyau caudé. Mais par quels mécanismes ?

Il a été démontré que la rTMS administrée au niveau du DLPFC entraînait la libération de dopamine endogène dans les noyaux caudés bilatéraux. Il serait donc possible que les mécanismes d'action de la iTBS impliquent le système dopaminergique, tel que suggéré par cette association DLPFC droit – noyau caudé – dopamine. Finalement, Choi et collègues ont récemment observés que le noyau caudé constituerait une pierre angulaire quant aux projections anatomiques et fonctionnelles des régions du PFC ainsi qu'inférieures pariétales. Ils interprètent ce relais comme étant une réflexion de l'information du PFC sous forme de contrôle cognitif et l'information en provenance des aires inférieures pariétales sous forme davantage visuelle (Choi et al., 2017). Ce relais pourrait ainsi être impliqué

dans certains phénomènes cognitifs tel qu'un biais attentionnel envers l'information menaçante, qui représente une caractéristique typique du PTSD et qui implique l'intégration de ces deux voies d'information. Ici également, il serait intéressant d'observer l'implication au niveau de la FC des noyaux caudés lors de tâches cognitives impliquant des stimuli de différentes valences émotionnelles (ex. paradigme du *Dot probe task* ou du *Rapid serial visual presentation*).

Il est également important de noter que nous avons rapporté des différences en ligne de base entre le groupe iTBS placebo et le groupe iTBS active ; où le groupe iTBS placebo présentait une plus grande FC entre le DLPFC droit et le noyau caudé droit comparativement au groupe iTBS active. Différents facteurs peuvent contribuer à expliquer cette différence pré-stimulation. Par exemple, même si de façon non statistiquement significative, le groupe iTBS placebo présentait une sévérité de symptômes plus élevés à chaque échelle clinique (PTSD, anxiété, dépression et qualité de vie). Plus spécifiquement, la différence en sévérité de symptômes d'anxiété à l'échelle d'anxiété était très près du seuil de signification (c.-à-d. $p = .059$). Or, une telle hyperconnectivité entre le noyau caudé et le DLPFC a déjà été rapportée par le passé chez des sujets souffrant d'anxiété sociale (Arnold Anteraper et al., 2014). Similairement, une association entre la FC du noyau caudé et les symptômes d'anxiété a également été rapportée chez des individus souffrant de phobie sociale (Goyer et al., 2012). Une autre explication pourrait avoir affaire avec la différence quant à la direction du biais attentionnel envers les stimuli exprimant de la colère entre nos deux groupes de patients. En effet, la FC du noyau caudé a été associée à différents processus attentionnels (Farb et al., 2013; Hasenkamp et al., 2012). Ainsi, que ce soit par rapport aux symptômes d'anxiété, ou encore aux patrons attentionnels de traitement des visages exprimant de la colère, différents facteurs pourraient avoir influencé cette différence de FC entre le noyau caudé et le DLPFC droit en ligne de base entre nos deux groupes de

patients. Toutefois, davantage d'études seront nécessaires afin d'éclaircir le rôle du noyau caudé à l'extérieur de son implication dans la recherche de récompense afin de mieux comprendre son rôle chez les sujets souffrants de PTSD.

Quant aux différences de pré à post stimulation chez le groupe ayant reçu la iTBS placebo, il est également possible que différents facteurs tels que l'anxiété, les attentes, la conviction de recevoir un réel traitement, ainsi que la fatigue aient pu influencer leur FC (Benedetti et al., 2011; Esposito et al., 2014; Wang et al., 2016).

Finalement, encore une fois à titre informatif, il est à noter que nous avons également effectué des analyses de connectivité avec l'amygdale de l'hémisphère droit et gauche comme *seed* qui n'étaient pas présentes dans l'article principal de la présente thèse. Toutefois, nous n'avons observé aucune interaction statistiquement significative au niveau de la FC entre les groupes avant et après les sessions de iTBS. Ces observations semblent appuyer la présence d'un lien indirect entre le DLPFC et l'amygdale. Des analyses supplémentaires ayant le mPFC comme *seed*, révèlent également aucune FC avec l'amygdale. Ainsi dans le cas de la présente étude, un lien entre la stimulation du DLPFC et sa FC avec le mPFC est rapporté, toutefois, la nature de son lien avec l'amygdale est plus complexe et pourra bénéficier de futures études combinant la iTBS aux analyses de FC.

4.8 AUGMENTATION DU CORTISOL PAR LA iTBS

Nous avons rapporté une interaction entre la condition de stimulation et le temps pour la concentration de cortisol 1 mois après les séances de iTBS comparativement à la ligne de base. Tel que mentionné en introduction générale, le cortisol est une hormone sécrétée par l'axe HPA qui répond aux

stresseurs physiologiques et psychologiques internes et externes vécus par un individu. Une mesure d'intérêt pour nous était le CAR, puisqu'il reflète une augmentation drastique des taux de cortisol typiquement observée 30 minutes après le réveil (Pruessner et al., 1997). Le CAR se compose donc d'un minimum de 2 prises de mesure (dans le cas de notre étude, nous avons mesuré les concentrations de cortisol au réveil ainsi que 30 minutes plus tard ; avant, après, et 1 mois après les séances de iTBS).

Il existe à notre connaissance une seule étude ayant étudié les effets de la rTMS sur les concentrations de cortisol chez des sujets avec PTSD. Cette étude a testé les effets de 20 sessions de LF rTMS au niveau du DLPFC droit chez neuf sujets avec PTSD (Osuch et al., 2009). Ces derniers n'ont toutefois rapporté aucune différence quant aux concentrations de cortisol urinaire ou cortisol sanguin entre la condition active et la condition placebo. Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette différence par rapport à nos résultats. En dehors des paramètres de stimulation, possiblement le facteur le plus important, est le fait qu'il s'agissait de cortisol urinaire et sanguin alors qu'il s'agissait de cortisol salivaire prélevé au réveil dans le cadre de notre étude. De plus, le fait que cette étude avait un devis croisé sur neuf participants et qu'ils rapportent avoir eu des données manquantes pour au moins deux sujets, aurait pu affecter leurs résultats.

Nos résultats concordent toutefois avec les résultats d'une des premières études ayant rapporté une augmentation des concentrations de cortisol (sérum) 30 minutes après avoir reçu la rTMS (HF) chez des sujets sains, lorsqu'appliquée au niveau du DLPFC gauche. Les auteurs ont attribué ce résultat comme étant imputable au niveau de douleur auto-rapporté par les participants relativement à la stimulation (George et al., 1996). Au plan théorique et biologique, une augmentation du cortisol pourrait effectivement correspondre à la stimulation d'une réponse inflammatoire (Guilliams & Edwards, 2010). Toutefois, des études subséquentes ont démontré que les

mêmes paramètres de rTMS avaient pour effet de diminuer les taux de cortisol dans le sang chez les sujets sains (Evers et al., 2001), dans la salive chez des femmes atteintes de boulimie (Claudino et al., 2011), ainsi que chez des patients souffrant de dépression (Baeken et al., 2009). Nos résultats rejettent également la théorie d'une réponse inflammatoire aux effets nociceptifs associés à la rTMS. En effet, puisque l'augmentation significative du pic de cortisol que nous avons observée est survenue au suivi, soit un mois après les sessions de iTBS. Or, si l'augmentation de cortisol représentait une réponse physiologique du corps en réponse à la douleur induite par la stimulation, cette augmentation aurait plutôt dû survenir immédiatement après la dernière session de la iTBS.

En accord avec le modèle de Selye (1936), certaines études ont suggéré que de bas taux de cortisol au moment de l'exposition à un événement traumatique traduiraient une réponse mésadaptée au stress et augmenteraient le risque de développer un PTSD chez un individu (Resnick et al., 1995; Yehuda et al., 1998). Ce principe est d'ailleurs appuyé par le fait que des injections d'hydrocortisone peu après un événement traumatique réduirait les probabilités de développer un PTSD (Schelling et al., 2004). Il a de plus été suggéré que l'administration de cortisol (sur une période d'un mois) pouvait constituer une intervention thérapeutique efficace pour les sujets avec PTSD (Aerni et al., 2004). L'hypothèse peut donc être posée qu'un faible taux de cortisol, tel que vu chez nos patients avec PTSD, reflète une réponse mésadaptée au stress et à long terme pourrait également contribuer indirectement au circuit de la peur, en empêchant une réponse adaptée aux stimuli menaçants (que ce soit de manière objective ou subjective) dans l'environnement d'un individu souffrant de PTSD. Il a d'ailleurs été démontré que de façon générale les militaires, en raison de leur exposition à des environnements stressants de façon prolongée (ex. combat/ guerre), auraient tout spécialement tendance à présenter des taux de cortisol

inférieurs à ceux observés chez la population civile (Pierce & Pritchard, 2016).

Encore une fois, nous avons rapporté une augmentation du niveau de cortisol 30 minutes après le réveil (pic) chez les patients avec PTSD ayant reçu la iTBS active, comparativement à la iTBS placebo. Allant dans le même sens que nos résultats, une étude par Rohleder et collègues en 2004 a rapporté un CAR d'une très faible amplitude (suggérant une absence de l'augmentation prononcée de la concentration de cortisol typiquement observée après le réveil) chez un groupe de vétérans avec PTSD comparativement à un groupe de sujets sains et que cette différence persistait au fil de la journée. Des analyses sanguines leur ont également permis de déterminer que les sujets avec PTSD présentaient une plus grande réponse immunitaire (Rohleder et al., 2004). En accord, avec la théorie du Syndrome d'adaptation généralisée, il serait logique de croire que la trop faible quantité de cortisol présente dans l'organisme ne puisse arriver à freiner cette réponse immunitaire qui, à long terme, peut entraîner des effets délétères sur la santé d'un individu. Il est donc possible que la différence observée entre le groupe iTBS active (reflétant le CAR d'un groupe de patients PTSD modulé par la iTBS) et le groupe placebo (reflétant le CAR d'un groupe de patients PTSD typique), témoigne d'un rétablissement de la fonction immunitaire par la iTBS chez les patients ayant reçu la stimulation active.

Similairement, Wessa et al., 2006, rapportent de faibles taux de cortisol chez des sujets avec PTSD comparativement à des sujets trauma-contrôles (c.-à-d. ayant été exposés à un événement traumatique sans avoir reçu un diagnostic de PTSD) ainsi que des sujets sains. Ils ajoutent en plus la dimension d'une corrélation entre ces bas niveaux de cortisol et la sévérité des symptômes de PTSD ; où un plus faible niveau de cortisol est associé à une sévérité de symptôme plus importante (Wessa et al., 2006). Plus

particulièrement, ils rapportent une corrélation négative entre la sécrétion de cortisol et les symptômes d'hypervigilance, ce qu'ils ont interprété comme étant un mécanisme de contre-régulation où les symptômes d'hypervigilance ainsi que l'hyper sécrétion de cortisol associée à une réponse de stress se verraient être diminués par l'instauration de symptômes d'affect plat associés à une réduction de cortisol concordante (Foa et al., 1995). Ce concept n'est pas sans rappeler l'influence que peuvent avoir le type ainsi que la sévérité des symptômes sur la direction du biais attentionnel pour les stimuli menaçants discutés précédemment (Miller & Litz, 2004; Weber, 2008). Ceci vient d'autant plus souligner l'importance d'accorder une attention particulière au profil d'engagement (évitement ou approche) envers la menace quant au diagnostic de PTSD lors d'essais cliniques futurs.

Ensemble, ces résultats suggèrent qu'un faible niveau de cortisol est associé au PTSD, et que les conséquences sont observables tant au niveau physiologique (réponse immunitaire) que comportementale (sévérité des symptômes). Ainsi, notre résultat d'une augmentation du pic de cortisol pourrait refléter la promotion induite de façon exogène par la iTBS au niveau physiologique qui permettrait au cortisol de reprendre son rôle inhibiteur au sein de la boucle de rétroaction. Cette action sur la boucle de rétroaction du cortisol aurait pour effet de diminuer les symptômes négatifs liés au stress (ex. anxiété), tout en faisant la promotion d'une réponse plus adaptée au niveau comportemental chez les sujets avec PTSD en les rendant plus aptes à répondre aux charges quotidiennes. L'amélioration significative de la qualité de vie observée au suivi à 1 mois (concordant avec la présente augmentation de cortisol) chez les patients ayant reçu la iTBS active pourrait être liée au cortisol. Effectivement, considérant le rôle du pic de cortisol quant à la capacité de répondre à la charge quotidienne à venir, le fait d'avoir augmenté l'ampleur de la concentration de ce pic de cortisol pourrait également se refléter sur l'amélioration de la qualité de vie des patients ayant reçu la iTBS active.

Il a récemment été suggéré que l'amplitude du CAR jouerait un rôle prédictif sur la plasticité synaptique au niveau de l'excitabilité motrice (Clow et al., 2014). Plus précisément, un plus faible CAR réduirait l'excitabilité motrice. En plus de suggérer un rôle plus étendu du cortisol, ces résultats confirment également notre choix méthodologique d'évaluer le seuil moteur quotidiennement lors de la iTBS. En effet, puisque le niveau de cortisol varie au cours de la journée, son influence sur l'excitabilité motrice devrait d'autant plus être variable. Dans cette visée, le cortisol pourrait possiblement devenir un paramètre indirect à considérer lors d'essais cliniques testant les effets de la rTMS. Par exemple, le but étant de promouvoir la plasticité cérébrale, il pourrait être possible d'augmenter la réponse à la rTMS en identifiant le moment idéal (moment où le niveau de cortisol est le plus élevé) pour administrer la stimulation de façon optimale chez une population clinique donnée.

Par ailleurs, un aspect intéressant pouvant relier deux de nos résultats ensemble, implique l'augmentation de connectivité du mPFC mentionnée précédemment ainsi que la présente augmentation du pic de cortisol discuté ultérieurement. Une étude a rapporté que le CAR prédirait le fonctionnement global de plusieurs régions du cerveau incluant le mPFC, en termes de FC. Plus spécifiquement, une plus grande amplitude de CAR traduirait une plus grande connectivité au sein même du DMN. Ceci est directement en lien avec nos résultats d'une augmentation du cortisol (pic) ainsi que de la connectivité du mPFC avec le DLPFC, tous deux faisant partie du DMN (Wu et al., 2015). La direction exacte de cette relation demeure toutefois à préciser. Il semble que le mPFC soit impliqué au niveau de la modulation de l'axe HPA (Buchanan et al., 2010; Diorio et al., 1993; Radley et al., 2004). Il semble également que le cortisol puisse moduler l'activation du mPFC (Ossewaarde et al., 2011; Veer et al., 2012). Ceci vient par le fait même corroborer le rôle suggéré ultérieurement du cortisol au niveau de la plasticité cérébrale. Il

s'agit donc d'une relation entre deux processus qui, bien qu'encore méconnus, semblent intimement liés dans le contexte de plasticité cérébrale (ex. rTMS) chez des sujets avec PTSD. Il serait donc pertinent de produire des études s'intéressant à la FC en PTSD qui couvriraient parallèlement le CAR sur plus longue période de temps, afin de mieux en comprendre les interactions.

5. PERSPECTIVES ET LIMITES RELATIVES A L'UTILISATION DE LA iTBS POUR LE TRAITEMENT DU PTSD

Constituant le premier essai clinique de l'utilisation de la iTBS chez des patients avec PTSD, plusieurs limites doivent être discutées. Nous croyons également que plusieurs leçons peuvent être tirées afin d'ajouter à la qualité scientifique des études similaires à venir.

5.1 LES PARAMÈTRES DU TRAITEMENT PAL LA iTBS

5.1.1 Durée du traitement

La présente étude comportait 5 sessions de iTBS, à raison de 1 session par jour durant 5 jours consécutifs. Les protocoles de rTMS ayant reçu l'approbation de la FDA pour le traitement de la dépression majeure réfractaire aux antidépresseurs, comptent en général 5 sessions par semaine durant 4 à 6 semaines et estime une durabilité des effets pouvant se maintenir jusqu'à 6 mois après le traitement par rTMS (O'Reardon et al., 2007). Puisque l'aspect sécurité était très important, nous voulions d'abord nous assurer de la viabilité ainsi que de la tolérabilité du traitement avec un protocole comptant seulement 5 sessions de iTBS chez des patients avec PTSD. Or, de prochaines études utilisant la iTBS en PTSD pourraient tenter de prolonger la durée de traitement afin d'en voir l'efficacité quant à la diminution des symptômes, mais également quant à la durabilité des effets à travers le temps. D'autant plus que les mécanismes d'action de la iTBS

supposent une intégrité temporelle des effets de la stimulation théoriquement supérieure à celle de la rTMS conventionnelle.

5.1.2 Site de stimulation et paradigme de stimulation

Le DLPFC représente l'une des principales régions cérébrales ciblées avec la rTMS pour traiter les troubles de l'humeur. En dépression, les protocoles généralement utilisés sont la rTMS LF à droite, ou la rTMS HF à gauche. Bien que plusieurs études tentent d'éclaircir la question d'une latéralisation hémisphérique préférentielle relativement à l'anxiété (Heller et al., 1997; Keller et al., 2000), il est difficile d'affirmer avec certitude qu'un hémisphère représente une cible préférentielle par rapport à l'autre. D'autant plus qu'il a été suggéré que différents processus liés à l'anxiété (ex. appréhension, réactivité) puissent être préférentiellement impliqués dans l'hémisphère gauche et droit, respectivement (Engels et al., 2010). Le DLPFC droit semble également une cible d'intervention clinique efficace en rTMS pour d'autres pathologies relatives à l'anxiété (Diefenbach et al., 2016; Elbeh et al., 2016; Mantovani et al., 2013). En PTSD, la rTMS semble montrer d'importants bénéfices cliniques lorsqu'appliquée au niveau du DLPFC droit (Boggio et al., 2010; Cohen et al., 2004; Osuch et al., 2009; Oznur et al., 2014; Watts et al., 2012), et ce même lorsqu'en comparaison au DLPFC gauche (Boggio et al., 2010; Yan et al., 2017). C'est d'ailleurs ce qui justifie notre choix de stimuler le DLPFC droit. Toutefois, la rTMS semble également pouvoir avoir des effets bénéfiques lorsqu'appliquée au niveau du DLPFC gauche (Boggio et al., 2010; Rosenberg et al., 2002).

Pour ce qui est de la stimulation, bien qu'il puisse être plus prudent de parler de modulation d'une manière plus générale en raison de notre compréhension limitée des effets précis de la rTMS, il demeure important de tenter d'en caractériser la direction des effets dans une perspective guidée

par hypothèses. Or, un courant généralement accepté est que la stimulation à haute fréquence (5Hz ou plus) aurait un effet facilitateur au niveau neuronal, alors que la stimulation à basse fréquence (1Hz ou moins) aurait plutôt un effet inhibiteur sur les neurones. Tel que mentionné en section 1.13, la rTMS HF semblait démontrer des effets supérieurs à la rTMS LF. Par rapport à la TBS il est convenu que la iTBS entraîne une facilitation de l'excitabilité neuronale comparativement à la TBS continue qui elle entraînerait une inhibition. C'est également sur cette base que nous avons choisi d'employer la iTBS plutôt que la TBS continue par exemple. Toutefois, même en tentant d'optimiser les paramètres de stimulation avec la iTBS au niveau du DLPFC droit, nos résultats cliniques n'apparaissent pas aussi convainquant que certaines études de rTMS. C'est peut-être que la translation de paradigme de rTMS à la TBS n'est pas aussi simple, à tout le moins, en ce qui a trait à ses effets au niveau des symptômes.

Il est important de faire constat du fait que tant la haute que la basse fréquence (effet facilitateur ou inhibiteur), appliquée tant au niveau du DLPFC droit que gauche, semble entraîner des bénéfices cliniques en PTSD. Ce constat reflète d'une part la singularité de chaque individu avec PTSD au niveau cérébral, mais également l'importance de progresser vers l'individualisation des traitements par rTMS et iTBS. D'autant plus que le DLPFC représente une région cérébrale volumineuse dont les coordonnées de stimulation peuvent être très variables d'une étude à l'autre. Une nouvelle technique émergente propose de choisir le site de stimulation en fonction de l'ampleur de sa FC avec d'autres régions clés liées à la pathologie. Bien que plus laborieuse au plan technique, cette méthode de détermination de la cible de stimulation ajoute une dimension individuelle cruciale dans l'optique où tous les cerveaux ne sont pas connectés de la même façon en tout temps d'un individu à l'autre.

5.1.3 La détermination du seuil moteur et l'intensité de stimulation

Une implication importante de la détermination du seuil moteur par rapport à notre étude est son lien avec l'intensité de stimulation de la iTBS active. Comme mentionné antérieurement, nous avons choisi de déterminer le seuil moteur de façon active (c.-à-d. durant une contraction musculaire) pour des raisons de sécurité, puisqu'il s'agissait de la première utilisation de la iTBS chez des individus avec PTSD. En effet, le fait d'utiliser un seuil moteur lors de contractions musculaires actives apparaît comme la méthode de détermination du seuil moteur la plus sécuritaire. Ceci est appuyé par le fait que la méthode par observation visuelle a tendance à surestimer le seuil moteur et que la méthode par stimulation au repos nécessite une plus grande intensité de stimulation pour entraîner un potentiel évoqué moteur que lors de contractions musculaires (Garvey et al., 2003; Temesi et al., 2014; Westin et al., 2014). Toutefois, il est possible que malgré la présence d'effets significatifs de la iTBS au niveau neurobiologique, l'intensité de stimulation utilisée dans le cadre de notre étude ait pu être insuffisante à l'induction de changement significatif au niveau de la sévérité des symptômes de PTSD, d'anxiété et de dépression entre nos deux groupes de stimulation. Nous avons choisi d'administrer la iTBS à 80% du seuil moteur. Or, d'autres études ayant employé des protocoles de HF rTMS et ayant rapporté des bénéfices cliniques ont utilisé des seuils de 120% du seuil moteur au repos (Philips et al., 2016; Isserles et al., 2014). Il est donc possible que l'utilisation d'une intensité de stimulation plus élevée puisse augmenter la focalisation et par conséquent la portée des effets de la iTBS.

5.2 L'ÉCHANTILLON DES PATIENTS

5.2.1 Taille de l'échantillon

L'une des principales limites d'une majeure partie des essais cliniques de rTMS en PTSD, y compris la présente, est la limitation statistique qu'elle infère en raison d'un petit échantillon. Dans le cas présent, nous avons effectué un calcul d'échantillon basé sur l'effet de traitement d'études similaires ainsi qu'en ayant considéré un taux d'attrition conservateur. Ceci dit, notre étude est celle qui compte le plus de sujets jusqu'à maintenant parmi les études de rTMS en PTSD. La question du nombre de mesures évaluées à l'intérieur d'une étude nécessite également une plus grande attention. Notre but premier était de tester l'efficacité (ainsi que les aspects sécuritaires) de la iTBS chez des sujets avec PTSD. Nous avons par conséquent basé notre calcul de puissance statistique sur les mesures cliniques. Toutefois, pour n'importe quelle étude comptant plus d'un type de prise de mesure, il semble crucial d'établir un calcul de puissance pour chacune des prises de mesures afin d'avoir un nombre de sujets suffisamment élevés pour pouvoir établir des différences statistiquement significatives entre deux groupes. Par exemple, nous avons dû exclure un certain nombre de patients quant à nos mesures de spectroscopie, résultant en un nombre trop peu élevé pour conduire des analyses statistiques. Évidemment, toutes les prises de mesures ne représentent pas le même risque de contamination (ex. artefact de mouvements en spectroscopie, ne s'applique pas à des questionnaires cliniques). Afin d'économiser du temps, de l'énergie, ainsi que des coûts financiers tant pour les patients que pour les évaluateurs, il nous apparaît crucial d'appliquer avec davantage de rigueur les calculs de détermination de puissance statistique, spécialement dans le cas d'étude évaluant plus d'un type de mesure expérimentale.

5.2.2 Composition de l'échantillon

Un second aspect, bien qu'extrinsèque à notre volition méthodologique, relève du fait que notre échantillon se compose à plus de 90% d'hommes. Encore une fois, bien que nos résultats reflètent peut-être plus fidèlement les effets de la iTBS sur une population masculine, les prochaines études auraient avantage à tenter d'obtenir des groupes également composés d'individus de sexe masculin et féminin. Similairement, la vaste majorité des sujets était d'origine caucasienne. Dans un objectif de tester la généralisabilité des effets de la iTBS des études futures auraient avantage à inclure des sujets d'origines ethniques plus diversifiées.

5.2.3 Sévérité des symptômes en ligne de base de l'échantillon

Un autre aspect important à considérer pour de prochaines études évaluant les effets cliniques de la iTBS est la sévérité des symptômes en ligne de base. Par exemple, bien que de façon non statistiquement significative, les scores moyens aux échelles de PTSD, d'anxiété, de dépression et de qualité de vie en ligne de base étaient tous plus élevés chez le groupe placebo que le groupe actif. Pour la sévérité des symptômes d'anxiété par exemple, le score moyen avant la iTBS pour le groupe iTBS placebo était 1.7 fois plus élevé que celui du groupe iTBS active. Bien que ceci puisse paraître d'importance minimale, cette situation équivaut à étudier un programme de perte de poids entre un groupe d'individus obèse et un groupe d'individu en surpoids et s'attendre à ce que chaque groupe puisse s'améliorer dans la même propension. Dans le cadre de notre étude, nous avons utilisé des critères de sélection pour assurer qu'un minimum de sévérité des symptômes de PTSD soit observé chez tous nos patients. Par contre, un certain délai existait entre cette évaluation et la participation des sujets à l'étude, ce qui aurait pu faire varier la sévérité. De plus, l'échelle de

sévérité utilisée pour établir la sévérité de symptômes de PTSD minimale requise à la participation à notre étude (c.-à-d. PCL-M), différait de l'échelle mesurant la sévérité des symptômes de PTSD utilisée dans le cadre de notre étude (MPSS-SR). Il aurait également pu être important d'évaluer l'équivalence des scores cliniques en ligne de base aux autres échelles utilisées pour notre étude (BAI, BDI, OQ-45). Bien qu'une randomisation des sujets soit généralement recommandée, les conséquences d'une ligne de base non équivalente quant à la sévérité des symptômes entre les groupes peuvent être cruciales quant à la détermination de l'efficacité clinique d'un traitement expérimental. Il pourrait donc être important de resserrer les critères d'équivalence quant à la sévérité des symptômes entre les deux groupes, avant le début d'un essai clinique et de privilégier l'utilisation d'une randomisation stratifiée.

Parallèlement, en plus de l'uniformisation des scores en lignes de base, un autre facteur important à prendre en ligne de compte pour de futures études est le choix des questionnaires cliniques. Par exemple, l'échelle de sévérité de symptômes MPSS-SR présente plusieurs avantages tels qu'une économie de temps pour le patient (+/-10 minutes à compléter) ainsi qu'au niveau logistique puisqu'il est auto-rapporté et donc à l'abri d'un biais potentiel induit par un tiers évaluateur. Toutefois, l'échelle *Clinician-Administered PTSD Scale* (CAPS) représente le « Gold Standard » en termes d'évaluation clinique des symptômes du PTSD. Au niveau technique, il est recommandé que cette entrevue soit administrée par un clinicien et prend environ 1 heure à compléter. Cette échelle a d'ailleurs été utilisée par différentes études de rTMS ayant rapporté des bénéfices cliniques associés à l'administration de la rTMS (Isserles et al., 2013; Osuch et al., 2009; Watts et al., 2012). Ainsi, il est possible que la sensibilité du CAPS puisse favoriser la détection de changements de sévérité de symptômes de PTSD (Weathers et al., 2001).

5.2.4 Étiologie du trauma de l'échantillon

Dans le cadre de notre étude, nous avons recruté une population provenant exclusivement du milieu militaire. Ce choix méthodologique quant à l'étiologie du PTSD (c.-à-d. combat/guerre uniquement) offre une appréciation plus juste de l'effet de la stimulation pour cette population précise, mais néglige une perspective plus générale quant aux autres types d'étiologie du trauma pouvant être rapporté chez les sujets avec PTSD (ex. catastrophe naturelle, agression sexuelle). Une comparaison entre différentes catégories d'étiologies de PTSD serait intéressante à effectuer quant à la transférabilité des effets de la iTBS.

Un autre aspect important relativement à l'étiologie du trauma est le temps écoulé depuis le trauma. Les anomalies physiologiques observées chez les sujets avec PTSD semblent être influencées par la durée du trauma. Par exemple, les taux de cortisol observés sont généralement plus élevés si le trauma est récent, puisqu'en état de réponse au stress imminent, plutôt qu'après plusieurs années où un potentiel effet neurotoxique du cortisol a pu s'opérer et laisser place à un épuisement de la sécrétion de cortisol par l'axe HPA (Herman et al., 2016). Similairement, il a été rapporté que des anomalies cérébrales, telles qu'une diminution du volume hippocampique, étaient également susceptibles de se détériorer au fil du temps chez les sujets souffrant de PTSD (Carrion et al., 2007). Une autre étude a d'ailleurs rapporté une corrélation négative entre le volume de matière grise de l'hippocampe avec le temps depuis le diagnostic de PTSD (Felmingham et al., 2009).

5.3 DURÉE DU SUIVI

Dans le cadre de la présente étude, nous avons une 1^{re} prise de mesures comme ligne de base avant les 5 jours de iTBS, une 2^e prise de mesures immédiatement après la dernière session de la iTBS et une 3^e prise de mesures en suivi, soit un mois après la dernière session de la iTBS. Une investigation à visée davantage longitudinale des effets cliniques de la iTBS serait à privilégier pour de futures études, de par la capacité théorique de ce type de stimulation à induire la potentialisation à long terme au niveau cérébrale. Il a d'ailleurs été rapporté que les bénéfices cliniques chez des sujets avec PTSD pouvaient se maintenir jusqu'à 3 mois en suivi avec 10 sessions de HF rTMS administrées au niveau du DLPFC droit sur une période de 2 semaines (Boggio et al., 2010). Il est donc possible de s'attendre à ce qu'un type de stimulation considéré comme entraînant des effets à plus long terme tel que la iTBS puisse bénéficier de suivis plus éloignés dans le temps.

5.4 L'UTILISATION DE LA rTMS COMBINÉE À D'AUTRES TRAITEMENTS EN PTSD

5.4.1 rTMS et psychothérapie

Certaines études ont étudié les bénéfices cliniques de la psychothérapie en combinaison avec la rTMS. Par exemple, Osuch et collègues ont combiné la rTMS (1Hz) appliquée au niveau du DLPFC droit avec une adaptation de la thérapie par exposition (c.-à-d. dans le cas de cette étude, discuter d'éléments liés à leur trauma dans le but d'activer les régions du cerveau liées à leur flashback), comparativement à la même condition d'exposition avec une stimulation placebo (qui consistait en une stimulation « plus superficielle ») (Osuch et al., 2009). Leurs résultats ne

révèlent aucune différence significative entre les deux types de stimulation en combinaison avec la thérapie par exposition. Une autre étude a stimulé (fréquence de 20Hz) le mPFC à l'aide du H-coil, une bobine de stimulation désignée par cette même équipe afin de stimuler le cerveau de façon plus sous-corticale (Isserles et al., 2013). Ces derniers ont rapporté une différence significative au niveau des symptômes de PTSD chez le groupe ayant reçu la stimulation active avec thérapie par exposition comparativement à leurs 2 groupes contrôles (stimulation active avec exposition placebo; et stimulation placebo avec exposition). Toutefois, le manque d'une réelle condition placebo (stimulation placebo avec exposition placebo) limite la portée de leurs résultats. De façon générale, il manque actuellement d'évidences scientifiques afin de trancher en faveur des bénéfices quant à la combinaison de la rTMS et de la psychothérapie pour le traitement du PTSD. De futures études ayant pour but de combiner la rTMS pourraient tenter de nouveaux paradigmes d'exposition. Par exemple, la thérapie par réalité virtuelle augmentée (VRE) offre une approche plus systématique du contenu traumatique (ex. scénarios de guerre spécifiques pour missions en Iraq, Afghanistan ou Vietnam). Cette thérapie présente l'avantage d'une gradation contrôlée en intensité ainsi que d'une structure générale permettant un meilleur recrutement du circuit de la peur chez les sujets avec PTSD (Difede et al., 2014). En raison de tous ces avantages comparativement à de l'exposition conventionnelle (comme c'est le cas pour plusieurs études; la lecture de scripts auto-rapportés), il pourrait être intéressant d'en tester les effets en combinaison avec la rTMS.

5.4.2 rTMS et pharmacothérapie

Concernant les études de rTMS il est important de garder en tête qu'une grande proportion des patients militaires avec PTSD prennent souvent une combinaison de plusieurs médicaments (ex. antidépresseurs,

anxiolytiques, antipsychotiques). Or il peut s'avérer difficile de cibler l'implication d'une molécule pharmacologique de façon spécifique.

Certains traitements ont testé la molécule propranolol de façon plus spécifique en raison de son effet au niveau physiologique. Le propranolol est un bêtabloquant de type non sélectif régulièrement utilisé dans le traitement des troubles anxieux (Laverdure & Boulenger, 1991). Cette molécule inhibe le système sympathique ce qui a pour effet de réduire les symptômes physiologiques liés à l'anxiété (ex. rythme cardiaque élevé). En inhibant la noradrénaline, il peut toutefois affecter la mémoire du même coup. Il a par exemple été démontré que la prise de 40mg de propranolol à raison de 3 fois par jour durant 7 jours de façon préventive suite à un événement traumatique, diminuait significativement la sévérité des symptômes de PTSD, ainsi que le risque de développer un PTSD (Vaiva et al., 2003). Une autre étude a également démontré que cette molécule pouvait diminuer le niveau de réactivité physiologique durant la lecture d'un script traumatique (Brunet et al., 2008). Ces éléments soulèvent une éventuelle pertinence à combiner différentes approches thérapeutiques tel que la rTMS avec la pharmacologie. Toutefois, bien qu'il existe d'intéressantes études combinant rTMS et pharmacologie chez d'autres populations cliniques, le mot d'ordre demeure un manque d'évidences quant à la supériorité de son efficacité à traiter le PTSD (The Management of Post-Traumatic Stress Working Group, 2010).

6. CONCLUSION

L'objectif de cette thèse était d'intégrer à la littérature existante, les résultats de notre essai clinique comptant 5 jours de iTBS administrée au niveau du DLPFC droit chez 28 patients avec un diagnostic de PTSD d'origine militaire. Nous avons testé la sécurité de la iTBS ainsi que son impact au niveau clinique, cognitif et neurobiologique. La iTBS apparaît sécuritaire et semble pouvoir diminuer la sévérité des symptômes associés au PTSD. De façon plus spécifique, les effets bénéfiques de la iTBS étaient davantage perceptibles au niveau de l'échelle mesurant la qualité de vie chez nos patients avec PTSD. Les mécanismes d'action de la iTBS sur le cerveau semblent impliquer une modulation de la FC entre le site de stimulation et le mPFC ainsi que le noyau caudé droit. Nous rapportons également une modulation des concentrations de cortisol chez le groupe de patients PTSD ayant reçu la iTBS active. Il semble également possible de faire certains parallèles liant ces mêmes changements entre eux dans un contexte de plasticité cérébrale chez des sujets avec PTSD.

Nous avons également partagé des suggestions méthodologiques découlant des limites de notre propre étude, pouvant être utile lors de prochains essais cliniques similaires. Parmi les suggestions clés par rapport aux sujets, une stratification des groupes expérimentaux a priori intégrant 1. Une sévérité des symptômes davantage similaire entre les groupes ; 2. Le style de traitement face aux visages exprimant de la colère (c.-à-d. profil d'approche ou d'évitement) découlant également du type de symptômes présents ; ainsi que 3. Le stade de développement du PTSD (ex. nombre d'années depuis le trauma). Par ailleurs, des suggestions clés quant à l'intervention par la iTBS seraient de 1. Prolonger le nombre de sessions de stimulation (ex. minimum 10 sessions sur 2 semaines) ; 2. Procéder à la détermination du seuil moteur seulement lors de la première journée de

stimulation pour le groupe placebo ; ainsi que 3. Mettre en place une durée de suivi plus éloignée dans le temps (ex. 6 mois après la stimulation).

En conclusion, davantage d'études devront être menées afin d'avoir une meilleure compréhension des mécanismes d'action précis de la iTBS ainsi que de ses effets cliniques, cognitifs et neurobiologiques. Bien que positives, les améliorations au niveau clinique rapportées ici doivent être interprétées avec prudence et devront être répliquées avant de favoriser la iTBS à la rTMS concernant le traitement du PTSD via stimulation cérébrale non-invasive.

RÉFÉRENCES

1. Abdul-Hamid, W. K., & Hughes, J. H. (2014). Nothing new under the sun: post-traumatic stress disorders in the ancient world. *Early Sci Med*, 19(6), 549-557.
2. Admon, R., Milad, M. R., & Hendler, T. (2013). A causal model of post-traumatic stress disorder: disentangling predisposed from acquired neural abnormalities. *Trends Cogn Sci*, 17(7), 337-347.
3. Aerni, A., Traber, R., Hock, C., Roozendaal, B., Schelling, G., Papassotiropoulos, A., ... de Quervain, D. J. (2004). Low-dose cortisol for symptoms of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 161(8), 1488-1490.
4. Ainamani, H. E., Elbert, T., Olema, D. K., & Hecker, T. (2017). PTSD symptom severity relates to cognitive and psycho-social dysfunctioning—a study with Congolese refugees in Uganda. *European journal of psychotraumatology*, 8(1), 1283086.
5. Alexander, W. (2012). Pharmacotherapy for Post-traumatic Stress Disorder In Combat Veterans: Focus on Antidepressants and Atypical Antipsychotic Agents. *P T*, 37(1), 32-38.
6. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Washington, DC.
7. Andreasen, N. C. (2010). Posttraumatic stress disorder: a history and a critique. *Ann N Y Acad Sci*, 1208, 67-71.
8. Andrews, B., Brewin, C. R., Philpott, R., & Stewart, L. (2007). Delayed-onset posttraumatic stress disorder: a systematic review of the evidence. *Am J Psychiatry*, 164(9), 1319-1326.
9. Anticevic, A., Cole, M. W., Murray, J. D., Corlett, P. R., Wang, X. J., & Krystal, J. H. (2012). The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends in cognitive sciences*, 16(12), 584-592.
10. Arnold Anteraper, S., Triantafyllou, C., Sawyer, A. T., Hofmann, S. G., Gabrieli, J. D., & Whitfield-Gabrieli, S. (2014). Hyper-connectivity of subcortical resting-state networks in social anxiety disorder. *Brain Connect*, 4(2), 81-90.

11. Aupperle, R. L., Melrose, A. J., Stein, M. B., & Paulus, M. P. (2012). Executive function and PTSD: Disengaging from trauma. *Neuropharmacology*, 62(2), 686-694.
12. Back, S. E., Killeen, T. K., Teer, A. P., Hartwell, E. E., Federline, A., Beylotte, F., & Cox, E. (2014). Substance use disorders and PTSD: an exploratory study of treatment preferences among military veterans. *Addict Behav*, 39(2), 369-373.
13. Bae, E. H., Theodore, W. H., Fregni, F., Cantello, R., Pascual-Leone, A., & Rotenberg, A. (2011). An estimate of placebo effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 20(2), 355-359.
14. Baeken, C., De Raedt, R., Leyman, L., Schiettecatte, J., Kaufman, L., Poppe, K., . . . Bossuyt, A. (2009). The impact of one HF-rTMS session on mood and salivary cortisol in treatment resistant unipolar melancholic depressed patients. *J Affect Disord*, 113(1-2), 100-108.
15. Balconi, M., & Ferrari, C. (2013). Repeated transcranial magnetic stimulation on dorsolateral prefrontal cortex improves performance in emotional memory retrieval as a function of level of anxiety and stimulus valence. *Psychiatry Clin Neurosci*, 67(4), 210-218.
16. Bardeen, J. R., & Orcutt, H. K. (2011). Attentional control as a moderator of the relationship between posttraumatic stress symptoms and attentional threat bias. *J Anxiety Disord*, 25(8), 1008-1018.
17. Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437), 1106-1107.
18. Barrett, D. H., Green, M. L., Morris, R., Giles, W. H., & Croft, J. B. (1996). Cognitive functioning and posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 153(11), 1492-1494.
19. Beckstead, D. J., Hatch, A. L., Lambert, M. J., Eggett, D. L., Goates, M. K., & Vermeersch, D. A. (2003). Clinical significance of the Outcome Questionnaire-45.2. *The Behavior analyst today*, 4(1), 86-97.
20. Benedetti, F., Carlino, E., & Pollo, A. (2011). How placebos change the patient's brain. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 339-354.
21. Benight, C. C., & Harper, M. L. (2002). Coping self - efficacy perceptions as a mediator between acute stress response and long -

term distress following natural disasters. *Journal of traumatic stress*, 15(3), 177-186.

22. Bertrand, K., & Nadeau, L. (2006). Toxicomanie et inadaptation sociale grave : perspectives subjectives de femmes en traitement quant à l'initiation et la progression de leur consommation. *Drogues, santé et société*, 5(1), 9–44.
23. Bluhm, R. L., Williamson, P. C., Osuch, E. A., Frewen, P. A., Stevens, T. K., Boksman, K., ... Lanius, R. A. (2009). Alterations in default network connectivity in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma. *J Psychiatry Neurosci*, 34(3), 187-194.
24. Boggio, P. S., Rocha, M., Oliveira, M. O., Fecteau, S., Cohen, R. B., Campanha, C., ... Fregni, F. (2010). Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 71(8), 992-999.
25. Brady, K., Pearlstein, T., Asnis, G. M., Baker, D., Rothbaum, B., Sikes, C. R., & Farfel, G. M. (2000). Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*, 283(14), 1837-1844.
26. Brainclinics. (2017). brainclinics.com.
27. Brandes, D., Ben-Schachar, G., Gilboa, A., Bonne, O., Freedman, S., & Shalev, A. Y. (2002). PTSD symptoms and cognitive performance in recent trauma survivors. *Psychiatry Res*, 110(3), 231-238.
28. Bremner, J. D., Southwick, S. M., Johnson, D. R., Yehuda, R., & Charney, D. S. (1993). Childhood physical abuse and combat-related posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans. *Am J Psychiatry*, 150(2), 235-239.
29. Brennan, S. C., Redd, W. H., Jacobsen, P. B., Schorr, O., Heelan, R. T., Sze, G. K., ... Morrissey, J. K. (1988). Anxiety and panic during magnetic resonance scans. *Lancet*, 2(8609), 512.
30. Brewin, C. R., Andrews, B., & Valentine, J. D. (2000). Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *Journal of consulting and clinical psychology*, 68(5), 748.
31. Britton, J. C., Bar-Haim, Y., Carver, F. W., Holroyd, T., Norcross, M. A., Detloff, A., ... Pine, D. S. (2012). Isolating neural components of threat bias in pediatric anxiety. *J Child Psychol Psychiatry*, 53(6), 678-686.

32. Broadbent, D. E., & Broadbent, M. H. (1987). From detection to identification: response to multiple targets in rapid serial visual presentation. *Percept Psychophys*, 42(2), 105-113.
33. Brody, A. L., Saxena, S., Stoessel, P., Gillies, L. A., Fairbanks, L. A., Alborzian, S., . . . Baxter, L. R., Jr. (2001). Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry*, 58(7), 631-640.
34. Bruce, S. E., Buchholz, K. R., Brown, W. J., Yan, L., Durbin, A., & Sheline, Y. I. (2012). Altered emotional interference processing in the amygdala and insula in women with Post-Traumatic Stress Disorder. *Neuroimage Clin*, 2, 43-49.
35. Brunelin, J., Jalenques, I., Trojak, B., Attal, J., Szekely, D., Gay, A., . . . Poulet, E. (2014). The efficacy and safety of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: the results from a large multicenter French RCT. *Brain Stimul*, 7(6), 855-863.
36. Brunet, A., Orr, S. P., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K., & Pitman, R. K. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*, 42(6), 503-506.
37. Brunoni, A. R., Lopes, M., Kaptchuk, T. J., & Fregni, F. (2009). Placebo response of non-pharmacological and pharmacological trials in major depression: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 4(3), e4824.
38. Bryant, R. A., & Harvey, A. G. (1995). Processing threatening information in posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol*, 104(3), 537-541.
39. Buchanan, T. W., Driscoll, D., Mowrer, S. M., Sollers, J. J., 3rd, Thayer, J. F., Kirschbaum, C., & Tranel, D. (2010). Medial prefrontal cortex damage affects physiological and psychological stress responses differently in men and women. *Psychoneuroendocrinology*, 35(1), 56-66.
40. Buckley, T. C., Blanchard, E. B., & Neill, W. T. (2000). Information processing and PTSD: a review of the empirical literature. *Clin Psychol Rev*, 20(8), 1041-1065.

41. Canadian Institute for Military and Veteran Health Research. (2011). *Shaping the future : military and veteran health research*. Paper presented at the CIMVHR, Kingston, Ontario.
42. Carlson, J. G., Singelis, T. M., & Chemtob, C. M. (1997). Facial EMG responses to combat-related visual stimuli in veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 22(4), 247-259.
43. Carretie, L., Albert, J., Lopez-Martin, S., & Tapia, M. (2009). Negative brain: an integrative review on the neural processes activated by unpleasant stimuli. *Int J Psychophysiol*, 71(1), 57-63.
44. Carrion, V. G., Weems, C. F., & Reiss, A. L. (2007). Stress predicts brain changes in children: a pilot longitudinal study on youth stress, posttraumatic stress disorder, and the hippocampus. *Pediatrics*, 119(3), 509-516.
45. Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48(5), 1398-1403.
46. Chervyakov, A. V., Chernyavsky, A. Y., Sinitsyn, D. O., & Piradov, M. A. (2015). Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci*, 9, 303.
47. Chistyakov, A. V., Rubicsek, O., Kaplan, B., Zaaroor, M., & Klein, E. (2010). Safety, tolerability and preliminary evidence for antidepressant efficacy of theta-burst transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(3), 387-393.
48. Choi, E. Y., Tanimura, Y., Vage, P. R., Yates, E. H., & Haber, S. N. (2017). Convergence of prefrontal and parietal anatomical projections in a connectional hub in the striatum. *Neuroimage*, 146, 821-832.
49. Chou, Y. H., You, H., Wang, H., Zhao, Y. P., Hou, B., Chen, N. K., & Feng, F. (2015). Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on fMRI Resting-State Connectivity in Multiple System Atrophy. *Brain Connect*, 5(7), 451-459.
50. Cisler, J. M., Scott Steele, J., Smitherman, S., Lenow, J. K., & Kilts, C. D. (2013). Neural processing correlates of assaultive violence exposure and PTSD symptoms during implicit threat processing: a network-level analysis among adolescent girls. *Psychiatry Res*, 214(3), 238-246.

51. Claudino, A. M., Van den Eynde, F., Stahl, D., Dew, T., Andiappan, M., Kalthoff, J., ... Campbell, I. C. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cortisol concentrations in bulimic disorders. *Psychol Med*, 41(6), 1329-1336.
52. Clausen, A. N., Francisco, A. J., Thelen, J., Bruce, J., Martin, L. E., McDowd, J., ... Aupperle, R. L. (2017). PTSD and cognitive symptoms relate to inhibition-related prefrontal activation and functional connectivity. *Depress Anxiety*.
53. Clow, A., Law, R., Evans, P., Vallence, A. M., Hodyl, N. A., Goldsworthy, M. R., ... Ridding, M. C. (2014). Day differences in the cortisol awakening response predict day differences in synaptic plasticity in the brain. *Stress*, 17(3), 219-223.
54. Cohen, H., Kaplan, Z., Kotler, M., Kouperman, I., Moisa, R., & Grisaru, N. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 161(3), 515-524.
55. Constans, J. I., McCloskey, M. S., Vasterling, J. J., Brailey, K., & Mathews, A. (2004). Suppression of attentional bias in PTSD. *J Abnorm Psychol*, 113(2), 315-323.
56. Cooke, S. F., & Bliss, T. V. (2006). Plasticity in the human central nervous system. *Brain*, 129(Pt 7), 1659-1673.
57. d'Alfonso, A. A., van Honk, J., Hermans, E., Postma, A., & de Haan, E. H. (2000). Laterality effects in selective attention to threat after repetitive transcranial magnetic stimulation at the prefrontal cortex in female subjects. *Neurosci Lett*, 280(3), 195-198.
58. Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(37), 13848-13853.
59. Davidson, J., Baldwin, D., Stein, D. J., Kuper, E., Benattia, I., Ahmed, S., ... Musgnung, J. (2006a). Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: a 6-month randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 63(10), 1158-1165.
60. Davidson, J., Pearlstein, T., Lonnberg, P., Brady, K. T., Rothbaum, B., Bell, J., ... Farfel, G. (2001). Efficacy of sertraline in preventing relapse

of posttraumatic stress disorder: results of a 28-week double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*, 158(12), 1974-1981.

61. Davidson, J., Rothbaum, B. O., Tucker, P., Asnis, G., Benattia, I., & Musgnung, J. J. (2006b). Venlafaxine extended release in posttraumatic stress disorder: a sertraline- and placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 26(3), 259-267.
62. De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Spencer, S., & Hall, J. (2000). N-Acetylaspartate concentration in the anterior cingulate of maltreated children and adolescents with PTSD. *Am J Psychiatry*, 157(7), 1175-1177.
63. de Kloet, C. S., Vermetten, E., Heijnen, C. J., Geuze, E., Lentjes, E. G., & Westenberg, H. G. (2007). Enhanced cortisol suppression in response to dexamethasone administration in traumatized veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 32(3), 215-226.
64. de Quervain, D. J. (2008). Glucocorticoid-induced reduction of traumatic memories: implications for the treatment of PTSD. *Prog Brain Res*, 167, 239-247.
65. De Stefano, N., Matthews, P. M., & Arnold, D. L. (1995). Reversible decreases in N-acetylaspartate after acute brain injury. *Magn Reson Med*, 34(5), 721-727.
66. Dickerson, S. S., & Kemeny, M. E. (2004). Acute stressors and cortisol responses: a theoretical integration and synthesis of laboratory research. *Psychol Bull*, 130(3), 355-391.
67. Diefenbach, G. J., Assaf, M., Goethe, J. W., Gueorguieva, R., & Tolin, D. F. (2016). Improvements in emotion regulation following repetitive transcranial magnetic stimulation for generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord*, 43, 1-7.
68. Difede, J., Olden, M., & Cukor, J. (2014). Evidence-based treatment of post-traumatic stress disorder. *Annu Rev Med*, 65, 319-332.
69. Diorio, D., Viau, V., & Meaney, M. J. (1993). The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *J Neurosci*, 13(9), 3839-3847.
70. Draganski, B., Kherif, F., Kloppel, S., Cook, P. A., Alexander, D. C., Parker, G. J., . . . Frackowiak, R. S. (2008). Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia. *J Neurosci*, 28(28), 7143-7152.

71. Driesenga, S. A., Rodriguez, J. L., & Picard, T. (2015). Evidence-based Treatments for Military-related Posttraumatic Stress Disorder in a Veterans Affairs Setting. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 27(2), 247-270.
72. Dunlop, K., Woodside, B., Lam, E., Olmsted, M., Colton, P., Giacobbe, P., & Downar, J. (2015). Increases in frontostriatal connectivity are associated with response to dorsomedial repetitive transcranial magnetic stimulation in refractory binge/purge behaviors. *Neuroimage Clin*, 8, 611-618.
73. Duval, F., Crocq, M. A., Guillon, M. S., Mokrani, M. C., Monreal, J., Bailey, P., & Macher, J. P. (2004). Increased adrenocorticotropin suppression following dexamethasone administration in sexually abused adolescents with posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 29(10), 1281-1289.
74. El Khoury-Malhame, M., Lanteaume, L., Beetz, E. M., Roques, J., Reynaud, E., Samuelian, J. C., . . . Khalfa, S. (2011). Attentional bias in post-traumatic stress disorder diminishes after symptom amelioration. *Behav Res Ther*, 49(11), 796-801.
75. Elbeh, K. A., Elserogy, Y. M., Khalifa, H. E., Ahmed, M. A., Hafez, M. H., & Khedr, E. M. (2016). Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorders: Double blind randomized clinical trial. *Psychiatry Res*, 238, 264-269.
76. Elliot, A. J., & Thrash, T. M. (2002). Approach-avoidance motivation in personality: approach and avoidance temperaments and goals. *J Pers Soc Psychol*, 82(5), 804-818.
77. Engdahl, B., Dikel, T. N., Eberly, R., & Blank, A., Jr. (1998). Comorbidity and course of psychiatric disorders in a community sample of former prisoners of war. *Am J Psychiatry*, 155(12), 1740-1745.
78. Engels, A. S., Heller, W., Spielberg, J. M., Warren, S. L., Sutton, B. P., Banich, M. T., & Miller, G. A. (2010). Co-occurring anxiety influences patterns of brain activity in depression. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 10(1), 141-156.
79. Esposito, F., Otto, T., Zijlstra, F. R., & Goebel, R. (2014). Spatially distributed effects of mental exhaustion on resting-state FMRI networks. *PLoS One*, 9(4), e94222.

80. Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*, 15(2), 85-93.
81. Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry*, 164(10), 1476-1488.
82. Evers, S., Hengst, K., & Pecuch, P. W. (2001). The impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on pituitary hormone levels and cortisol in healthy subjects. *J Affect Disord*, 66(1), 83-88.
83. Fani, N., Tone, E. B., Phifer, J., Norrholm, S. D., Bradley, B., Ressler, K. J., ... Jovanovic, T. (2012). Attention bias toward threat is associated with exaggerated fear expression and impaired extinction in PTSD. *Psychol Med*, 42(3), 533-543.
84. Farb, N. A., Segal, Z. V., & Anderson, A. K. (2013). Attentional modulation of primary interoceptive and exteroceptive cortices. *Cereb Cortex*, 23(1), 114-126.
85. Fauerbach, J. A., Lawrence, J. W., Fogel, J., Richter, L., Magyar-Russell, G., McKibben, J. B., & McCann, U. (2009). Approach-avoidance coping conflict in a sample of burn patients at risk for posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety*, 26(9), 838-850.
86. Felmingham, K., Williams, L. M., Whitford, T. J., Falconer, E., Kemp, A. H., Peduto, A., & Bryant, R. A. (2009). Duration of posttraumatic stress disorder predicts hippocampal grey matter loss. *Neuroreport*, 20(16), 1402-1406.
87. Felmingham, K. L., Bryant, R. A., & Gordon, E. (2003). Processing angry and neutral faces in post-traumatic stress disorder: an event-related potentials study. *Neuroreport*, 14(5), 777-780.
88. Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2014). The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Expert Review of Medical Devices*, 8(1), 85-95.
89. Foa, E. B. (2000). Psychosocial treatment of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 61 Suppl 5, 43-48; discussion 49-51.
90. Foa, E. B., Riggs, D. S., & Gershuny, B. S. (1995). Arousal, numbing, and intrusion: symptom structure of PTSD following assault. *Am J Psychiatry*, 152(1), 116-120.

91. Fonzo, G. A., Flagan, T. M., Sullivan, S., Allard, C. B., Grimes, E. M., Simmons, A. N., . . . Stein, M. B. (2013). Neural functional and structural correlates of childhood maltreatment in women with intimate-partner violence-related posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res*, 211(2), 93-103.
92. Fox, M. D., Buckner, R. L., Liu, H., Chakravarty, M. M., Lozano, A. M., & Pascual-Leone, A. (2014). Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(41), E4367-4375.
93. Franklin, C. L., & Zimmerman, M. (2001). Posttraumatic stress disorder and major depressive disorder: investigating the role of overlapping symptoms in diagnostic comorbidity. *J Nerv Ment Dis*, 189(8), 548-551.
94. Franko, D. L., Thompson, D., Barton, B. A., Dohm, F. A., Kraemer, H. C., Iachan, R., ... Striegel-Moore, R. H. (2005). Prevalence and comorbidity of major depressive disorder in young black and white women. *J Psychiatr Res*, 39(3), 275-283.
95. Freeman, T., Kimbrell, T., Booe, L., Myers, M., Cardwell, D., Lindquist, D. M., ... Komoroski, R. A. (2006). Evidence of resilience: neuroimaging in former prisoners of war. *Psychiatry Res*, 146(1), 59-64.
96. Fregni, F., Potvin, K., Dasilva, D., Wang, X., Lenkinski, R. E., Freedman, S. D., & Pascual-Leone, A. (2011). Clinical effects and brain metabolic correlates in non-invasive cortical neuromodulation for visceral pain. *Eur J Pain*, 15(1), 53-60.
97. Friedman, M. (2017). Posttraumatic stress disorder: an overview.
98. Garvey, M. A., Ziemann, U., Bartko, J. J., Denckla, M. B., Barker, C. A., & Wassermann, E. M. (2003). Cortical correlates of neuromotor development in healthy children. *Clin Neurophysiol*, 114(9), 1662-1670.
99. George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Basser, P., ... Post, R. M. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, 6(14), 1853-1856.
100. George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Steppel, J., Pascual-Leone, A., Basser, P., ... Post, R. M. (1996). Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic

stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8(2), 172-180.

101. Ginzburg, K., Ein-Dor, T., & Solomon, Z. (2010). Comorbidity of posttraumatic stress disorder, anxiety and depression: a 20-year longitudinal study of war veterans. *J Affect Disord*, 123(1-3), 249-257.
102. Grachev, I. D., & Apkarian, A. V. (2000). Chemical mapping of anxiety in the brain of healthy humans: an in vivo ¹H-MRS study on the effects of sex, age, and brain region. *Hum Brain Mapp*, 11(4), 261-272.
103. Grady, C. L., Protzner, A. B., Kovacevic, N., Strother, S. C., Afshin-Pour, B., Wojtowicz, M., ... McIntosh, A. R. (2010). A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive domains. *Cereb Cortex*, 20(6), 1432-1447.
104. Green, C. R., Corsi-Travali, S., & Neumeister, A. (2013). The Role of BDNF-TrkB Signaling in the Pathogenesis of PTSD. *J Depress Anxiety*, 2013(S4).
105. Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(1), 253-258.
106. Grisaru, N., Amir, M., Cohen, H., & Kaplan, Z. (1998). Effect of transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: a preliminary study. *Biol Psychiatry*, 44(1), 52-55.
107. Guillems, T. G., & Edwards, L. (2010). Chronic Stress and the HPA Axis: Clinical Assessment and Therapeutic Considerations. *The Standard*, 9(2), 1-12.
108. Gunnar, M. R., & Vazquez, D. M. (2001). Low cortisol and a flattening of expected daytime rhythm: potential indices of risk in human development. *Dev Psychopathol*, 13(3), 515-538.
109. Gusnard, D. A., Akbudak, E., Shulman, G. L., & Raichle, M. E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(7), 4259-4264.
110. Guyer, A. E., Choate, V. R., Detloff, A., Benson, B., Nelson, E. E., Perez-Edgar, K., . . . Ernst, M. (2012). Striatal functional alteration during incentive anticipation in pediatric anxiety disorders. *Am J Psychiatry*, 169(2), 205-212.

111. Haber, S. N. (2011). Neuroanatomy of Reward: A View from the Ventral Striatum. In J. A. Gottfried (Ed.), *Neurobiology of Sensation and Reward*. Boca Raton (FL).
112. Haber, S. N. (2016). Corticostriatal circuitry. *Dialogues Clin Neurosci*, 18(1), 7-21.
113. Ham, B. J., Sung, Y., Kim, N., Kim, S. J., Kim, J. E., Kim, D. J., . . . Lyoo, I. K. (2007). Decreased GABA levels in anterior cingulate and basal ganglia in medicated subjects with panic disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31(2), 403-411.
114. Hasenkamp, W., Wilson-Mendenhall, C. D., Duncan, E., & Barsalou, L. W. (2012). Mind wandering and attention during focused meditation: a fine-grained temporal analysis of fluctuating cognitive states. *Neuroimage*, 59(1), 750-760.
115. Hasler, G., van der Veen, J. W., Grillon, C., Drevets, W. C., & Shen, J. (2010). Effect of acute psychological stress on prefrontal GABA concentration determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Am J Psychiatry*, 167(10), 1226-1231.
116. Hayes, J. P., Vanelzakker, M. B., & Shin, L. M. (2012). Emotion and cognition interactions in PTSD: a review of neurocognitive and neuroimaging studies. *Front Integr Neurosci*, 6, 89.
117. Heller, W., Nitschke, J. B., Etienne, M. A., & Miller, G. A. (1997). Patterns of regional brain activity differentiate types of anxiety. *J Abnorm Psychol*, 106(3), 376-385.
118. Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., ... Myers, B. (2016). Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Compr Physiol*, 6(2), 603-621.
119. Herringa, R., Phillips, M., Almeida, J., Insana, S., & Germain, A. (2012). Post-traumatic stress symptoms correlate with smaller subgenual cingulate, caudate, and insula volumes in unmedicated combat veterans. *Psychiatry Res*, 203(2-3), 139-145.
120. Hess, G., Aizenman, C. D., & Donoghue, J. P. (1996). Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J Neurophysiol*, 75(5), 1765-1778.

121. Heynen, A. J., & Bear, M. F. (2001). Long-term potentiation of thalamocortical transmission in the adult visual cortex in vivo. *J Neurosci*, 21(24), 9801-9813.
122. Hirschfeld, R. M. (2001). The comorbidity of major depression and anxiety disorders: recognition and management in primary care. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 3(6), 244.
123. Holdeman, T. C. (2009). Invisible wounds of war: Psychological and cognitive injuries, their consequences, and services to assist recovery. *Psychiatric Services*, 60(2), 273.
124. Hong, Y. H., Wu, S. W., Pedapati, E. V., Horn, P. S., Huddleston, D. A., Laue, C. S., & Gilbert, D. L. (2015). Safety and tolerability of theta burst stimulation vs. single and paired pulse transcranial magnetic stimulation: a comparative study of 165 pediatric subjects. *Frontiers in human neuroscience*, 9, 29.
125. Honk, J. V., & Schutter, D. J. (2006). From affective valence to motivational direction: the frontal asymmetry of emotion revised. *Psychological Science*, 17(11), 963-965.
126. Hoogendam, J. M., Ramakers, G. M., & Di Lazzaro, V. (2010). Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul*, 3(2), 95-118.
127. Höppner, J., Broese, T., Wendler, L., Berger, C., & Thome, J. (2011). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of alcohol dependence. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 12(sup1), 57-62.
128. Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201-206.
129. Isaac, L. (2012). Facing the future: face-emotion processing deficits as a potential biomarker for various psychiatric and neurological disorders. *Frontiers in psychology*, 3, 171.
130. Isserles, M., Shalev, A. Y., Roth, Y., Peri, T., Kutz, I., Zlotnick, E., & Zangen, A. (2013). Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder--a pilot study. *Brain Stimul*, 6(3), 377-383.
131. Jeffreys, M., Capehart, B., & Friedman, M. J. (2012). Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder: review with clinical applications. *J Rehabil Res Dev*, 49(5), 703-715.

132. Jelic, M. B., Stevanovic, V. B., Milanovic, S. D., Ljubisavljevic, M. R., & Filipovic, S. R. (2013). Transcranial magnetic stimulation has no placebo effect on motor learning. *Clin Neurophysiol*, 124(8), 1646-1651.
133. Jenkins, M. A., Langlais, P. J., Delis, D. A., & Cohen, R. A. (2000). Attentional dysfunction associated with posttraumatic stress disorder among rape survivors. *Clin Neuropsychol*, 14(1), 7-12.
134. Jones, E., & Wessely, S. (2007). A paradigm shift in the conceptualization of psychological trauma in the 20th century. *J Anxiety Disord*, 21(2), 164-175.
135. Kang, J. I., Lee, H., Jhung, K., Kim, K. R., An, S. K., Yoon, K. J., ... Lee, E. (2016). Frontostriatal Connectivity Changes in Major Depressive Disorder After Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: A Randomized Sham-Controlled Study. *J Clin Psychiatry*, 77(9), e1137-e1143.
136. Kaptchuk, T. J., Goldman, P., Stone, D. A., & Stason, W. B. (2000). Do medical devices have enhanced placebo effects? *J Clin Epidemiol*, 53(8), 786-792.
137. Karl, A., & Werner, A. (2010). The use of proton magnetic resonance spectroscopy in PTSD research--meta-analyses of findings and methodological review. *Neurosci Biobehav Rev*, 34(1), 7-22.
138. Karsen, E. F., Watts, B. V., & Holtzheimer, P. E. (2014). Review of the effectiveness of transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder. *Brain Stimul*, 7(2), 151-157.
139. Keller, J., Nitschke, J. B., Bhargava, T., Deldin, P. J., Gergen, J. A., Miller, G. A., & Heller, W. (2000). Neuropsychological differentiation of depression and anxiety. *J Abnorm Psychol*, 109(1), 3-10.
140. Kennis, M., Rademaker, A. R., van Rooij, S. J., Kahn, R. S., & Geuze, E. (2015). Resting state functional connectivity of the anterior cingulate cortex in veterans with and without post-traumatic stress disorder. *Hum Brain Mapp*, 36(1), 99-109.
141. Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., & Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 52(12), 1048-1060.
142. Kim, M. J., Loucks, R. A., Palmer, A. L., Brown, A. C., Solomon, K. M., Marchante, A. N., & Whalen, P. J. (2011). The structural and

functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety. *Behav Brain Res*, 223(2), 403-410.

143. King, A. P., Block, S. R., Sripada, R. K., Rauch, S., Giardino, N., Favorite, T., . . . Liberzon, I. (2016). Altered Default Mode Network (Dmn) Resting State Functional Connectivity Following a Mindfulness-Based Exposure Therapy for Posttraumatic Stress Disorder (Ptsd) in Combat Veterans of Afghanistan and Iraq. *Depress Anxiety*, 33(4), 289-299.
144. Kolb, L. C. (1987). A neuropsychological hypothesis explaining posttraumatic stress disorders. *Am J Psychiatry*, 144(8), 989-995.
145. Koster, E. H., Crombez, G., Verschuere, B., Vanvolsem, P., & De Houwer, J. (2007). A time-course analysis of attentional cueing by threatening scenes. *Exp Psychol*, 54(2), 161-171.
146. Kramer, T. L., Lindy, J. D., Green, B. L., Grace, M. C., & Leonard, A. C. (1994). The comorbidity of post-traumatic stress disorder and suicidality in Vietnam veterans. *Suicide Life Threat Behav*, 24(1), 58-67.
147. Krystal, J. H., Kosten, T. R., Southwick, S., & Mason, J. W. (1989). Neurobiological aspects of PTSD: Review of clinical and preclinical studies. *Behavior Therapy*, 20(2), 177-198.
148. Kuwabara, S., Cappelen-Smith, C., Lin, C. S., Mogyoros, I., & Burke, D. (2002). Effects of voluntary activity on the excitability of motor axons in the peroneal nerve. *Muscle Nerve*, 25(2), 176-184.
149. Lacoviello, B. M., Wu, G., Abend, R., Murrough, J. W., Feder, A., Fruchter, E., ... Charney, D. S. (2014). Attention bias variability and symptoms of posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*, 27(2), 232-239.
150. Lanius, R. A., Williamson, P. C., Densmore, M., Boksman, K., Gupta, M. A., Neufeld, R. W., ... Menon, R. S. (2001). Neural correlates of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: a functional MRI investigation. *Am J Psychiatry*, 158(11), 1920-1922.
151. Laverdure, B., & Boulenger, J. P. (1991). [Beta-blocking drugs and anxiety. A proven therapeutic value]. *Encephale*, 17(5), 481-492.
152. Le Reste, P. J., Haegelen, C., Gibaud, B., Moreau, T., & Morandi, X. (2016). Connections of the dorsolateral prefrontal cortex with the thalamus: a probabilistic tractography study. *Surg Radiol Anat*, 38(6), 705-710.

153. Lee, D., & Wang, X. J. (2009). Mechanisms for stochastic decision making in the primate frontal cortex: Single-neuron recording and circuit modeling. *Neuroeconomics*, 481-501.
154. Leskin, L. P., & White, P. M. (2007). Attentional networks reveal executive function deficits in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychology*, 21(3), 275-284.
155. Liberzon, I., Taylor, S. F., Amdur, R., Jung, T. D., Chamberlain, K. R., Minoshima, S., ... Fig, L. M. (1999). Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biol Psychiatry*, 45(7), 817-826.
156. Lindauer, R. J., Olf, M., van Meijel, E. P., Carlier, I. V., & Gersons, B. P. (2006). Cortisol, learning, memory, and attention in relation to smaller hippocampal volume in police officers with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 59(2), 171-177.
157. Linton, S. J. (2000). A review of psychological risk factors in back and neck pain. *Spine*, 25(9), 1148-1156.
158. Lisanby, S. H., Gutman, D., Luber, B., Schroeder, C., & Sackeim, H. A. (2001). Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry*, 49(5), 460-463.
159. Liston, C., Chen, A. C., Zebly, B. D., Drysdale, A. T., Gordon, R., Leuchter, B., ... & Dubin, M. J. (2014). Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. *Biol Psychiatry*, 76(7), 517-526.
160. Lobo, I., de Oliveira, L., David, I. A., Pereira, M. G., Volchan, E., Rocha-Rego, V., ... Mocaiber, I. (2011). The neurobiology of posttraumatic stress disorder: dysfunction in the prefrontal-amygdala circuit? *Psychology & Neuroscience*, 4(2).
161. Long, Z., Medlock, C., Dziedzic, M., Shin, Y. W., Goddard, A. W., & Dydak, U. (2013). Decreased GABA levels in anterior cingulate cortex/medial prefrontal cortex in panic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 44, 131-135.
162. Luborzewski, A., Schubert, F., Seifert, F., Danker-Hopfe, H., Brakemeier, E. L., Schlattmann, P., ... & Bajbouj, M. (2007). Metabolic alterations in the dorsolateral prefrontal cortex after treatment with high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with unipolar major depression. *Journal of psychiatric research*, 41(7), 606-615.

163. Maddock, R. J., & Buonocore, M. H. (2012). MR spectroscopic studies of the brain in psychiatric disorders. *Curr Top Behav Neurosci*, 11, 199-251.
164. Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., Topka, H., & Pascual-Leone, A. (2000a). Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 111(5), 800-805.
165. Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., Topka, H., & Pascual-Leone, A. (2000b). Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Experimental brain research*, 133(4).
166. Magarinos, A. M., McEwen, B. S., Flugge, G., & Fuchs, E. (1996). Chronic psychosocial stress causes apical dendritic atrophy of hippocampal CA3 pyramidal neurons in subordinate tree shrews. *J Neurosci*, 16(10), 3534-3540.
167. Maher, M. J., Rego, S. A., & Asnis, G. M. (2006). Sleep disturbances in patients with post-traumatic stress disorder: epidemiology, impact and approaches to management. *CNS Drugs*, 20(7), 567-590.
168. Mantovani, A., Aly, M., Dagan, Y., Allart, A., & Lisanby, S. H. (2013). Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression. *J Affect Disord*, 144(1-2), 153-159.
169. Marmar, C. R., Weiss, D. S., Metzler, T. J., Ronfeldt, H. M., & Foreman, C. (1996). Stress responses of emergency services personnel to the Loma Prieta earthquake Interstate 880 freeway collapse and control traumatic incidents. *Journal of traumatic stress*, 9(1), 63-85.
170. Mason, M. F., Norton, M. I., Van Horn, J. D., Wegner, D. M., Grafton, S. T., & Macrae, C. N. (2007). Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science*, 315(5810), 393-395.
171. McCann, U. D., Kimbrell, T. A., Morgan, C. M., Anderson, T., Geraci, M., Benson, B. E., ... Post, R. M. (1998). Repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 55(3), 276-279.

172. McClintock, S. M., Freitas, C., Oberman, L., Lisanby, S. H., & Pascual-Leone, A. (2011). Transcranial magnetic stimulation: a neuroscientific probe of cortical function in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 70(1), 19-27.
173. McEwen, B. S. (2000). The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Res*, 886(1-2), 172-189.
174. McEwen, B. S., & Gianaros, P. J. (2010). Central role of the brain in stress and adaptation: links to socioeconomic status, health, and disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1186, 190-222.
175. McGirr, A., Van den Eynde, F., Tovar-Perdomo, S., Fleck, M. P., & Berlim, M. T. (2015). Effectiveness and acceptability of accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment-resistant major depressive disorder: an open label trial. *J Affect Disord*, 173, 216-220.
176. McNally, R. J., Kaspi, S. P., Riemann, B. C., & Zeitlin, S. B. (1990). Selective processing of threat cues in posttraumatic stress disorder. *J Abnorm Psychol*, 99(4), 398-402.
177. Meewisse, M. L., Reitsma, J. B., de Vries, G. J., Gersons, B. P., & Olf, M. (2007). Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 191, 387-392.
178. Michels, L., Schulte-Vels, T., Schick, M., O'Gorman, R. L., Zeffiro, T., Hasler, G., & Mueller-Pfeiffer, C. (2014). Prefrontal GABA and glutathione imbalance in posttraumatic stress disorder: preliminary findings. *Psychiatry Res*, 224(3), 288-295.
179. Mihailescu, I. (2013). Summary of changes and novelties in DSM-5. *Romanian J. Child. Adolesc. Psychiatry*, 1(2), 29-34.
180. Miller, M. W., & Litz, B. T. (2004). Emotional-processing in posttraumatic stress disorder II: startle reflex modulation during picture processing. *J Abnorm Psychol*, 113(3), 451-463.
181. Mitaki, S., Onoda, K., Abe, S., Oguro, H., & Yamaguchi, S. (2016). The Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Poststroke Apathy Is Associated with Improved Interhemispheric Functional Connectivity. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 25(12), e219-e221.
182. Moffett, J. R., Ross, B., Arun, P., Madhavarao, C. N., & Namboodiri, A. M. (2007). N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol*, 81(2), 89-131.

183. Monk, C. S., Nelson, E. E., McClure, E. B., Mogg, K., Bradley, B. P., Leibenluft, E., . . . Pine, D. S. (2006). Ventrolateral prefrontal cortex activation and attentional bias in response to angry faces in adolescents with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*, 163(6), 1091-1097.
184. Monson, C. M., Schnurr, P. P., Resick, P. A., Friedman, M. J., Young-Xu, Y., & Stevens, S. P. (2006). Cognitive processing therapy for veterans with military-related posttraumatic stress disorder. *J Consult Clin Psychol*, 74(5), 898-907.
185. Morris, M. C., Compas, B. E., & Garber, J. (2012). Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*, 32(4), 301-315.
186. Most, S. B., Chun, M. M., Widders, D. M., & Zald, D. H. (2005). Attentional rubbernecking: cognitive control and personality in emotion-induced blindness. *Psychon Bull Rev*, 12(4), 654-661.
187. Naim, R., Abend, R., Wald, I., Eldar, S., Levi, O., Fruchter, E., ... Bar-Haim, Y. (2015). Threat-Related Attention Bias Variability and Posttraumatic Stress. *Am J Psychiatry*, 172(12), 1242-1250.
188. Nayback, A. M. (2009). Posttraumatic stress: a concept analysis. *Arch Psychiatr Nurs*, 23(3), 210-219.
189. Norte, C. E., Souza, G. G., Vilete, L., Marques-Portella, C., Coutinho, E. S., Figueira, I., & Volchan, E. (2013). They know their trauma by heart: an assessment of psychophysiological failure to recover in PTSD. *J Affect Disord*, 150(1), 136-141.
190. O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., ... Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, 62(11), 1208-1216.
191. Oberman, L. M., Edwards, D., Eldaief, M., & Pascual-Leone, A. (2011). Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature. *J Clin Neurophysiol*, 28(1), 67-74.
192. Oberman, L. M., & Pascual-Leone, A. (2009). Report of seizure induced by continuous theta burst stimulation. *Brain Stimul*, 2(4), 246-247.

193. Öhman, A. (2002). Automaticity and the amygdala: Nonconscious responses to emotional faces. *Current directions in psychological science*, 11(2), 62-66.
194. Olatunji, B. O., Armstrong, T., McHugo, M., & Zald, D. H. (2013). Heightened attentional capture by threat in veterans with PTSD. *J Abnorm Psychol*, 122(2), 397-405.
195. Olf, M., de Vries, G. J., Guzelcan, Y., Assies, J., & Gersons, B. P. (2007). Changes in cortisol and DHEA plasma levels after psychotherapy for PTSD. *Psychoneuroendocrinology*, 32(6), 619-626.
196. Olshansky, B. (2007). Placebo and nocebo in cardiovascular health: implications for healthcare, research, and the doctor-patient relationship. *J Am Coll Cardiol*, 49(4), 415-421.
197. Ossewaarde, L., Qin, S., Van Marle, H. J., van Wingen, G. A., Fernandez, G., & Hermans, E. J. (2011). Stress-induced reduction in reward-related prefrontal cortex function. *Neuroimage*, 55(1), 345-352.
198. Osuch, E. A., Benson, B. E., Luckenbaugh, D. A., Geraci, M., Post, R. M., & McCann, U. (2009). Repetitive TMS combined with exposure therapy for PTSD: a preliminary study. *J Anxiety Disord*, 23(1), 54-59.
199. Oznur, T., Akarsu, S., Celik, C., Bolu, A., Ozdemir, B., Akcay, B. D., ... Ozmenler, K. N. (2014). Is transcranial magnetic stimulation effective in treatment-resistant combat related posttraumatic stress disorder? *Neurosciences (Riyadh)*, 19(1), 29-32.
200. Pallanti, S. (2013). The Placebo Effect in Clinical Practice. *American Journal of Psychiatry*, 170(8), 931-932.
201. Pascual-Leone, A., Catala, M. D., & Pascual-Leone Pascual, A. (1996). Lateralized effect of rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex on mood. *Neurology*, 46(2), 499-502.
202. Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117 (Pt 4), 847-858.
203. Patel, R., Spreng, R. N., Shin, L. M., & Girard, T. A. (2012). Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and beyond: a meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(9), 2130-2142.

204. Peters, A. T., Burkhouse, K., Feldhaus, C. C., Langenecker, S. A., & Jacobs, R. H. (2016). Aberrant resting-state functional connectivity in limbic and cognitive control networks relates to depressive rumination and mindfulness: A pilot study among adolescents with a history of depression. *J Affect Disord*, 200, 178-181.
205. Peterson, A., Thome, J., Frewen, P., & Lanius, R. A. (2014). Resting-state neuroimaging studies: a new way of identifying differences and similarities among the anxiety disorders? *Can J Psychiatry*, 59(6), 294-300.
206. Petrides, M. (2000). The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Exp Brain Res*, 133(1), 44-54.
207. Pfabigan, D. M., & Tran, U. S. (2015). Editorial: Behavioral and physiological bases of attentional biases: paradigms, participants, and stimuli. *Front Psychol*, 6, 686.
208. Philip, N. S., Ridout, S. J., Albright, S. E., Sanchez, G., & Carpenter, L. L. (2016). 5 - Hz Transcranial Magnetic Stimulation for Comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Major Depression. *Journal of traumatic stress*, 29(1), 93-96.
209. Pierce, M. E., & Pritchard, L. M. (2016). Lower stress-reactive cortisol in female veterans associated with military status but not PTSD. *Stress*, 19(5), 486-491.
210. Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., ... Liberzon, I. (2012). Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci*, 13(11), 769-787.
211. Pollack, M. H., Jensen, J. E., Simon, N. M., Kaufman, R. E., & Renshaw, P. F. (2008). High-field MRS study of GABA, glutamate and glutamine in social anxiety disorder: response to treatment with levetiracetam. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32(3), 739-743.
212. Pompili, M., Dominici, G., Forte, A., Giordano, G., & Lamis, D. A. (2016). PTSD and Suicide Risk in War Veterans. In C. R. Martin, V. R. Preedy, & V. B. Patel (Eds.), *Comprehensive Guide to Post-Traumatic Stress Disorders* (pp. 703-718).
213. Price, R. B., Kuckertz, J. M., Siegle, G. J., Ladouceur, C. D., Silk, J. S., Ryan, N. D., ... Amir, N. (2015). Empirical recommendations

for improving the stability of the dot-probe task in clinical research. *Psychol Assess*, 27(2), 365-376.

214. Pruessner, J. C., Wolf, O. T., Hellhammer, D. H., Buske-Kirschbaum, A., von Auer, K., Jobst, S., . . . Kirschbaum, C. (1997). Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci*, 61(26), 2539-2549.
215. Qin, L. D., Wang, Z., Sun, Y. W., Wan, J. Q., Su, S. S., Zhou, Y., & Xu, J. R. (2012). A preliminary study of alterations in default network connectivity in post-traumatic stress disorder patients following recent trauma. *Brain Res*, 1484, 50-56.
216. Qureshi, S. U., Long, M. E., Bradshaw, M. R., Pyne, J. M., Magruder, K. M., Kimbrell, T., . . . Kunik, M. E. (2011). Does PTSD impair cognition beyond the effect of trauma? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 23(1), 16-28.
217. Rabinak, C. A., Angstadt, M., Welsh, R. C., Kenndy, A. E., Lyubkin, M., Martis, B., & Phan, K. L. (2011). Altered amygdala resting-state functional connectivity in post-traumatic stress disorder. *Front Psychiatry*, 2, 62.
218. Radley, J. J., Sisti, H. M., Hao, J., Rocher, A. B., McCall, T., Hof, P. R., . . . Morrison, J. H. (2004). Chronic behavioral stress induces apical dendritic reorganization in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. *Neuroscience*, 125(1), 1-6.
219. Raison, C. L., & Miller, A. H. (2003). When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry*, 160(9), 1554-1565.
220. Rauch, S. L., Shin, L. M., & Phelps, E. A. (2006). Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biol Psychiatry*, 60(4), 376-382.
221. Resnick, H. S., Yehuda, R., Pitman, R. K., & Foy, D. W. (1995). Effect of previous trauma on acute plasma cortisol level following rape. *Am J Psychiatry*, 152(11), 1675-1677.
222. Rilling, J. K., & Sanfey, A. G. (2011). The neuroscience of social decision-making. *Annu Rev Psychol*, 62, 23-48.

223. Rizzuto, D. S., Mamelak, A. N., Sutherling, W. W., Fineman, I., & Andersen, R. A. (2005). Spatial selectivity in human ventrolateral prefrontal cortex. *Nat Neurosci*, 8(4), 415-417.
224. Rohleder, N., Joksimovic, L., Wolf, J. M., & Kirschbaum, C. (2004). Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 55(7), 745-751.
225. Rosazza, C., & Minati, L. (2011). Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurol Sci*, 32(5), 773-785.
226. Rosenberg, P. B., Mehndiratta, R. B., Mehndiratta, Y. P., Wamer, A., Rosse, R. B., & Balish, M. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 14(3), 270-276.
227. Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Safety of, T. M. S. C. G. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 120(12), 2008-2039.
228. Rosso, I. M., Weiner, M. R., Crowley, D. J., Silveri, M. M., Rauch, S. L., & Jensen, J. E. (2014). Insula and anterior cingulate GABA levels in posttraumatic stress disorder: preliminary findings using magnetic resonance spectroscopy. *Depress Anxiety*, 31(2), 115-123.
229. Salomons, T. V., Dunlop, K., Kennedy, S. H., Flint, A., Geraci, J., Giacobbe, P., & Downar, J. (2014). Resting-state cortico-thalamic-striatal connectivity predicts response to dorsomedial prefrontal rTMS in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 39(2), 488.
230. Sapolsky, R. M. (1985). A mechanism for glucocorticoid toxicity in the hippocampus: increased neuronal vulnerability to metabolic insults. *J Neurosci*, 5(5), 1228-1232.
231. Sapolsky, R. M. (1990). Glucocorticoids, hippocampal damage and the glutamatergic synapse. *Prog Brain Res*, 86, 13-23.
232. Sareen, J. (2014). Posttraumatic stress disorder in adults: impact, comorbidity, risk factors, and treatment. *Can J Psychiatry*, 59(9), 460-467.

233. Satterthwaite, T. D., Cook, P. A., Bruce, S. E., Conway, C., Mikkelsen, E., Satchell, E., . . . Sheline, Y. I. (2016). Dimensional depression severity in women with major depression and post-traumatic stress disorder correlates with fronto-amygdalar hypoconnectivity. *Mol Psychiatry*, 21(7), 894-902.
234. Savović, J., Jones, H. E., Altman, D. G., Harris, R. J., Jüni, P., Pildal, J., ... & Ioannidis, J. P. A. (2012). Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomised controlled trials: combined analysis of meta-epidemiological studies. *Health Technology Assessment*, 16(35), 1-82.
235. Scharmüller, W., Wabnegger, A., & Schienle, A. (2015). Functional brain connectivity during fear of pain: a comparison between dental phobics and controls. *Brain Connect*, 5(3), 187-191.
236. Schelling, G., Kilger, E., Roozendaal, B., de Quervain, D. J., Briegel, J., Dagge, A., . . . Kapfhammer, H. P. (2004). Stress doses of hydrocortisone, traumatic memories, and symptoms of posttraumatic stress disorder in patients after cardiac surgery: a randomized study. *Biol Psychiatry*, 55(6), 627-633.
237. Schoorl, M., Putman, P., Van Der Werff, S., & Van Der Does, A. J. (2014). Attentional bias and attentional control in Posttraumatic Stress Disorder. *J Anxiety Disord*, 28(2), 203-210.
238. Schottenbauer, M. A., Glass, C. R., Arnkoff, D. B., Tendick, V., & Gray, S. H. (2008). Nonresponse and dropout rates in outcome studies on PTSD: review and methodological considerations. *Psychiatry*, 71(2), 134-168.
239. Schuff, N., Neylan, T. C., Lenoci, M. A., Du, A. T., Weiss, D. S., Marmar, C. R., & Weiner, M. W. (2001). Decreased hippocampal N-acetylaspartate in the absence of atrophy in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 50(12), 952-959.
240. Shapiro, K. L., Caldwell, J., & Sorensen, R. E. (1997). Personal names and the attentional blink: a visual "cocktail party" effect. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 23(2), 504-514.
241. Shin, L. M., Wright, C. I., Cannistraro, P. A., Wedig, M. M., McMullin, K., Martis, B., . . . Rauch, S. L. (2005). A functional magnetic resonance imaging study of amygdala and medial prefrontal cortex responses to overtly presented fearful faces in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 62(3), 273-281.

242. Simmons, A. N., Matthews, S. C., Strigo, I. A., Baker, D. G., Donovan, H. K., Motezadi, A., ... Paulus, M. P. (2011). Altered amygdala activation during face processing in Iraqi and Afghanistani war veterans. *Biol Mood Anxiety Disord*, 1(1), 6.
243. Sokolski, K. N., Denson, T. F., Lee, R. T., & Reist, C. (2003). Quetiapine for treatment of refractory symptoms of combat-related post-traumatic stress disorder. *Mil Med*, 168(6), 486-489.
244. Southwick, S. M., Yehuda, R., & Giller, E. L., Jr. (1991). Characterization of depression in war-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*, 148(2), 179-183.
245. Spont, M. R., Murdoch, M., Hodges, J., & Nugent, S. (2010). Treatment receipt by veterans after a PTSD diagnosis in PTSD, mental health, or general medical clinics. *Psychiatr Serv*, 61(1), 58-63.
246. Sripada, R. K., King, A. P., Welsh, R. C., Garfinkel, S. N., Wang, X., Sripada, C. S., & Liberzon, I. (2012). Neural dysregulation in posttraumatic stress disorder: evidence for disrupted equilibrium between salience and default mode brain networks. *Psychosom Med*, 74(9), 904-911.
247. Stagg, C. J., Bachtiar, V., & Johansen-Berg, H. (2011). What are we measuring with GABA magnetic resonance spectroscopy? *Commun Integr Biol*, 4(5), 573-575.
248. Stagg, C. J., Wylezinska, M., Matthews, P. M., Johansen-Berg, H., Jezzard, P., Rothwell, J. C., & Bestmann, S. (2009). Neurochemical effects of theta burst stimulation as assessed by magnetic resonance spectroscopy. *J Neurophysiol*, 101(6), 2872-2877.
249. Stalder, T., Hucklebridge, F., Evans, P., & Clow, A. (2009). Use of a single case study design to examine state variation in the cortisol awakening response: relationship with time of awakening. *Psychoneuroendocrinology*, 34(4), 607-614.
250. Stefanacci, L., & Amaral, D. G. (2002). Some observations on cortical inputs to the macaque monkey amygdala: an anterograde tracing study. *J Comp Neurol*, 451(4), 301-323.
251. Stein, N. R., Dickstein, B. D., Schuster, J., Litz, B. T., & Resick, P. A. (2012). Trajectories of response to treatment for posttraumatic stress disorder. *Behav Ther*, 43(4), 790-800.
252. Steinbeis, N., Bernhardt, B. C., & Singer, T. (2012). Impulse control and underlying functions of the left DLPFC mediate age-related

and age-independent individual differences in strategic social behavior. *Neuron*, 73(5), 1040-1051.

253. Strafella, A. P., Ko, J. H., & Monchi, O. (2006). Therapeutic application of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: the contribution of expectation. *Neuroimage*, 31(4), 1666-1672.
254. Su, T. W., Lan, T. H., Hsu, T. W., Biswal, B. B., Tsai, P. J., Lin, W. C., & Lin, C. P. (2013). Reduced neuro-integration from the dorsolateral prefrontal cortex to the whole brain and executive dysfunction in schizophrenia patients and their relatives. *Schizophr Res*, 148(1-3), 50-58.
255. Swick, D., Honzel, N., Larsen, J., Ashley, V., & Justus, T. (2012). Impaired response inhibition in veterans with post-traumatic stress disorder and mild traumatic brain injury. *J Int Neuropsychol Soc*, 18(5), 917-926.
256. Tatta, J. (2016). HPA Axis and Pain. *Reset your brain and body for a pain-free life*. Retrieved from <http://www.drjoetatta.com/>
257. Temesi, J., Gruet, M., Rupp, T., Verges, S., & Millet, G. Y. (2014). Resting and active motor thresholds versus stimulus-response curves to determine transcranial magnetic stimulation intensity in quadriceps femoris. *J Neuroeng Rehabil*, 11, 40.
258. Teo, W. P., Rodrigues, J. P., Mastaglia, F. L., & Thickbroom, G. W. (2012). Breakdown in central motor control can be attenuated by motor practice and neuro-modulation of the primary motor cortex. *Neuroscience*, 220, 11-18.
259. The Management of Post-Traumatic Stress Working Group. (2010). *VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Post-Traumatic Stress*. Washington, DC.
260. Thomason, M. E., Marusak, H. A., Tocco, M. A., Vila, A. M., McGarragle, O., & Rosenberg, D. R. (2015). Altered amygdala connectivity in urban youth exposed to trauma. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 10(11), 1460-1468.
261. Thompson, M. B., & Coppens, N. M. (1994). The effects of guided imagery on anxiety levels and movement of clients undergoing magnetic resonance imaging. *Holist Nurs Pract*, 8(2), 59-69.
262. Todd, R. M., MacDonald, M. J., Sedge, P., Robertson, A., Jetly, R., Taylor, M. J., & Pang, E. W. (2015). Soldiers With Posttraumatic Stress Disorder See a World Full of Threat: Magnetoencephalography

Reveals Enhanced Tuning to Combat-Related Cues. *Biol Psychiatry*, 78(12), 821-829.

263. Tottenham, N., Tanaka, J. W., Leon, A. C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T. A., ... Nelson, C. (2009). The NimStim set of facial expressions: judgments from untrained research participants. *Psychiatry Res*, 168(3), 242-249.
264. Vaiva, G., Ducrocq, F., Jezequel, K., Averland, B., Lestavel, P., Brunet, A., & Marmar, C. R. (2003). Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biol Psychiatry*, 54(9), 947-949.
265. Vaiva, G., Thomas, P., Ducrocq, F., Fontaine, M., Boss, V., Devos, P., ... Goudemand, M. (2004). Low posttrauma GABA plasma levels as a predictive factor in the development of acute posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*, 55(3), 250-254.
266. Van Ameringen, M., Mancini, C., Patterson, B., & Boyle, M. H. (2008). Post-traumatic stress disorder in Canada. *CNS neuroscience & therapeutics*, 14(3), 171-181.
267. Vasterling, J. J., Brailey, K., Constans, J. I., & Sutker, P. B. (1998). Attention and memory dysfunction in posttraumatic stress disorder. *Neuropsychology*, 12(1), 125-133.
268. Veer, I. M., Oei, N. Y., Spinhoven, P., van Buchem, M. A., Elzinga, B. M., & Rombouts, S. A. (2012). Endogenous cortisol is associated with functional connectivity between the amygdala and medial prefrontal cortex. *Psychoneuroendocrinology*, 37(7), 1039-1047.
269. Vennewald, N., Diemer, J., & Zwanzger, P. (2013). [Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for anxiety disorders--a possible therapeutic option?]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 81(10), 550-560.
270. Waldrop, A. E., Back, S. E., Brady, K. T., Upadhyaya, H. P., McRae, A. L., & Saladin, M. E. (2007). Daily stressor sensitivity, abuse effects, and cocaine use in cocaine dependence. *Addict Behav*, 32(12), 3015-3025.
271. Waltzman, D., Soman, S., Hantke, N. C., Fairchild, J. K., Kinoshita, L. M., Wintermark, M., . . . Furst, A. J. (2017). Altered Microstructural Caudate Integrity in Posttraumatic Stress Disorder but Not Traumatic Brain Injury. *PLoS One*, 12(1), e0170564.

272. Wang, C., Trongnetrpunya, A., Samuel, I. B., Ding, M., & Kluger, B. M. (2016). Compensatory Neural Activity in Response to Cognitive Fatigue. *J Neurosci*, 36(14), 3919-3924.
273. Wang, P. S., Simon, G., & Kessler, R. C. (2003). The economic burden of depression and the cost-effectiveness of treatment. *Int J Methods Psychiatr Res*, 12(1), 22-33.
274. Warner, M. D., Dorn, M. R., & Peabody, C. A. (2001). Survey on the usefulness of trazodone in patients with PTSD with insomnia or nightmares. *Pharmacopsychiatry*, 34(4), 128-131.
275. Wassermann, E. M., & Zimmermann, T. (2012). Transcranial magnetic brain stimulation: therapeutic promises and scientific gaps. *Pharmacol Ther*, 133(1), 98-107.
276. Watts, B. V., Landon, B., Graft, A., & Young-Xu, Y. (2012). A sham controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder. *Brain Stimul*, 5(1), 38-43.
277. Weathers, F. W., Keane, T. M., & Davidson, J. R. (2001). Clinician-administered PTSD scale: a review of the first ten years of research. *Depress Anxiety*, 13(3), 132-156.
278. Weber, D. L. (2008). Information Processing Bias in Post-traumatic Stress Disorder. *Open Neuroimag J*, 2, 29-51.
279. Wensing, T., Levasseur-Moreau, J., Sack, A. T., & Fecteau, S. (2014). Attentional Processing in Traumatic Brain Injury and Posttraumatic Stress Disorder. In F. Sadaka (Ed.), *Traumatic Brain Injury*: InTech.
280. Wensing, T., Levasseur-Moreau, J., Leblond, J., Sack, A. T., & Fecteau, S. (submitted). Characterizing emotional Stroop interference in posttraumatic stress disorder, major depression and anxiety disorders: a systematic review. *Journal of Anxiety Disorders*.
281. Wessa, M., Rohleder, N., Kirschbaum, C., & Flor, H. (2006). Altered cortisol awakening response in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 31(2), 209-215.
282. Westin, G. G., Bassi, B. D., Lisanby, S. H., Luber, B., & New York State Psychiatric Institute, N. U. (2014). Determination of motor threshold using visual observation overestimates transcranial magnetic stimulation dosage: safety implications. *Clin Neurophysiol*, 125(1), 142-147.

283. Williams, J. M., Mathews, A., & MacLeod, C. (1996). The emotional Stroop task and psychopathology. *Psychol Bull*, 120(1), 3-24.
284. Wingefeld, K., Driessen, M., Terfehr, K., Schlosser, N., Fernando, S. C., Otte, C., . . . Wolf, O. T. (2012). Cortisol has enhancing, rather than impairing effects on memory retrieval in PTSD. *Psychoneuroendocrinology*, 37(7), 1048-1056.
285. Wu, J., Zhang, S., Li, W., Qin, S., He, Y., Yang, Z., . . . Zhang, K. (2015). Cortisol awakening response predicts intrinsic functional connectivity of the medial prefrontal cortex in the afternoon of the same day. *Neuroimage*, 122, 158-165.
286. Yan, T., Xie, Q., Zheng, Z., Zou, K., & Wang, L. (2017). Different frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for posttraumatic stress disorder (PTSD): A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*, 89, 125-135.
287. Yehuda, R. (1999). Biological factors associated with susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Can J Psychiatry*, 44(1), 34-39.
288. Yehuda, R. (2002). Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 25(2), 341-368, vii.
289. Yehuda, R. (2006). Advances in understanding neuroendocrine alterations in PTSD and their therapeutic implications. *Ann N Y Acad Sci*, 1071, 137-166.
290. Yehuda, R., Resnick, H. S., Schmeidler, J., Yang, R. K., & Pitman, R. K. (1998). Predictors of cortisol and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol responses in the acute aftermath of rape. *Biol Psychiatry*, 43(11), 855-859.
291. Young, R. M., Lawford, B. R., Noble, E. P., Kann, B., Wilkie, A., Ritchie, T., . . . Shadforth, S. (2002). Harmful drinking in military veterans with post-traumatic stress disorder: association with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Alcohol Alcohol*, 37(5), 451-456.
292. Zhang, W., & Davidson, J. R. (2007). Post-traumatic stress disorder: an evaluation of existing pharmacotherapies and new strategies. *Expert Opin Pharmacother*, 8(12), 1861-1870.
293. Zheng, H., Jia, F., Guo, G., Quan, D., Li, G., Wu, H., ... & Huang, H. (2015). Abnormal anterior cingulate N-acetylaspartate and

executive functioning in treatment-resistant depression after rTMS therapy. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(11).

294. Zhou, Y., Wang, Z., Qin, L. D., Wan, J. Q., Sun, Y. W., Su, S. S., . . . Xu, J. R. (2012). Early altered resting-state functional connectivity predicts the severity of post-traumatic stress disorder symptoms in acutely traumatized subjects. *PLoS One*, 7(10), e46833.
295. Ziemann, U., Rothwell, J. C., & Ridding, M. C. (1996). Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol*, 496 (Pt 3), 873-881.
296. Zohar, J., Yahalom, H., Kozlovsky, N., Cwikel-Hamzany, S., Matar, M. A., Kaplan, Z., . . . Cohen, H. (2011). High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD: interplay between clinical and animal studies. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21(11), 796-809.
297. Zoladz, P. R., & Diamond, D. M. (2013). Current status on behavioral and biological markers of PTSD: a search for clarity in a conflicting literature. *Neurosci Biobehav Rev*, 37(5), 860-895.