



HAL
open science

Physiopathologie et traitements de l'état de stress post-traumatique : prise en charge des victimes en Moselle

Mathilde Vuillaume

► To cite this version:

Mathilde Vuillaume. Physiopathologie et traitements de l'état de stress post-traumatique : prise en charge des victimes en Moselle. Sciences pharmaceutiques. 2020. hal-03298158

HAL Id: hal-03298158

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298158>

Submitted on 23 Jul 2021

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



**UNIVERSITE DE LORRAINE
2020**

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 21 septembre 2020, sur un sujet dédié à :

**PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENTS DE L'ETAT DE
STRESS POST-TRAUMATIQUE - PRISE EN CHARGE DES
VICTIMES EN MOSELLE**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Mathilde VUILLAUME**

née le 15/05/1993 à Metz

Membres du Jury

Président :	Mme Isabelle LARTAUD,	Professeur des universités en pharmacologie
Directeurs :	Mme Caroline PERRIN-SARRADO,	Maître de Conférences en pharmacologie
	M Cyril TARQUINIO,	Professeur des universités, psychologue- psychothérapeute Directeur du centre Pierre Janet de Metz
Juge :	Dr Laure ABENSUR,	Docteur en médecine, praticien médecine d'urgence

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDIAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPEL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT ^H	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND ^H	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique

Cédric BOURA ^H	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Natacha DREUMONT ^H	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER ^H	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET ^H	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A
LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A ma présidente de jury :

Mme Isabelle Lartaud, *Professeur des Universités en pharmacologie*, qui me fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Je vous remercie pour vos conseils précieux, votre disponibilité et également le partage de vos connaissances dans vos enseignements.

A ma co-directrice de thèse :

Mme Caroline Perrin-Sarrado, *Maitre de conférences en pharmacologie*, je vous remercie d'avoir été présente tout au long de la rédaction de ce travail, de m'avoir accordé votre temps et d'avoir partagé vos connaissances avec beaucoup de bienveillance. J'ai pris beaucoup de plaisir à suivre vos enseignements tout au long de mon cursus.

A mon co-directeur de thèse :

M. Cyril Tarquinio, *Professeur des Universités et psychologue-psychothérapeute*, je vous suis reconnaissante d'avoir accepté la direction de cette thèse et vous remercie pour le temps et l'attention que vous avez portés à mon égard et pour la passion qui vous anime lorsque vous parlez de votre métier.

A mon jury de thèse :

Mme Laure Abensur, *Docteur en Médecine, praticien en médecine d'urgence*, je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail et également de m'avoir offert votre temps et vos conseils lors de la rédaction. C'est un honneur de vous avoir dans ce jury.

Merci aux titulaires et aux équipes de la pharmacie de la Patrotte et de la pharmacie de l'Arc-en-Ciel, pour leur accueil, leur bonne humeur et tout ce qu'ils m'ont transmis.

Merci à la titulaire et à l'équipe de la pharmacie Coislin pour cette nouvelle aventure qui commence.

A mes parents,

Merci de m'avoir toujours soutenue et de m'avoir accompagnée durant ces longues années qui n'ont pas toujours été faciles. Mes réussites sont les vôtres.

Papa, merci d'être toujours une oreille attentive, de me fournir les conseils les plus avisés et de trouver les mots pour m'apaiser en toutes circonstances. Je n'en serais pas arrivée là sans toi.

Maman, les mots ne suffisent pas pour te dire à quel point j'ai de la chance de t'avoir pour maman et je ne te remercierai jamais assez pour tout l'amour que tu m'apportes chaque jour.

A mes grands frères,

Merci d'avoir été mes piliers depuis ma naissance et de m'avoir encouragée toutes ces années. J'espère que vous êtes aussi fiers de moi que je le suis de vous.

A mes belles sœurs,

Vous êtes la parfaite addition à notre famille, et je suis reconnaissante de vous avoir à mes côtés et de vous considérer comme mes propres sœurs.

A Adam, César et Maxine,

Vous voir grandir chaque jour est un émerveillement. J'espère créer avec chacun d'entre vous un lien unique et fort.

A Mamie Olga, merci de rire quand je te raconte des bêtises, d'encore essayer de m'apprendre le Russe et de t'indigner avec moi quand je râle. J'ai beaucoup de chance de t'avoir à mes côtés.

A Papi Caillou, Papi Nout' et Mamie Odette, je sais que vous me regardez de là-haut et j'espère vous rendre fiers.

Merci à tous mes amis rencontrés sur les bancs de l'école et de la fac, au détour de soirées, de festivals ou d'escape game, et aux collègues devenus de vrais amis, ce voyage n'aurait pas eu la même couleur sans vous.

A Valentin pour avoir croisé les doigts,

A Laetitia pour tous les coquelicots,

A Sarah pour être mon membre préféré de l'armée de Dumbledore,

A Magali pour ne jamais prendre les rigatonis à la florentine,

A Chloé pour être la meilleure enquêtrice de tous les temps,

Et enfin à Ulysse, on l'a fait, « mais quelle dernière chanson, hein ? »

Table des matières

Table des matières	1
Table des figures	3
Table des tableaux	3
Liste des abréviations	4
Introduction	5
I. Clinique de l'état de stress post-traumatique	6
A. Historique.....	6
B. Classifications et critères d'inclusion.....	7
1. Le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5 ^{ème} version	7
a. L'évènement traumatique (critère A).....	8
b. Syndrome d'intrusion (critère B).....	8
c. Syndrome d'évitement (critère C).....	9
d. Syndrome d'altération négative des cognitions et de l'humeur (critère D)	9
e. Syndrome d'altération de l'éveil et de la réactivité (critère E)	10
f. Critères additionnels.....	10
2. Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes, 10 ^{ème} version	
11	
3. Les échelles diagnostiques pour l'ESPT	11
C. Évolution après l'évènement traumatique.....	12
1. Troubles immédiats brefs	12
2. État de stress aigu	13
3. État de stress post-traumatique	13
4. Retentissement sur la qualité de vie	14
D. Comorbidités	14
E. Facteurs de risque et de protection de développement d'un ESPT	15
1. Facteurs pré-traumatiques	15
2. Facteurs péri-traumatiques	16
3. Facteurs post-traumatiques	17
F. Épidémiologie	18
II. Physiopathologie de l'ESPT	20
A. Physiologie de la mémoire et des émotions	20
1. Les différentes mémoires	20
a. La mémoire à long terme	21
b. La mémoire à court terme (ou mémoire de travail).....	22
2. Le processus de mémorisation.....	22
3. La mémoire émotionnelle.....	24
4. Les structures anatomiques de la mémoire et des émotions	24
a. L'implication limbique.....	25
b. L'implication corticale.....	27
5. La transmission synaptique	27
B. Réaction normale face à un stress	30
1. Les deux voies de la peur	30

2.	Les réponses au stress.....	32
C.	Les modifications chez un sujet avec ESPT	36
1.	Réponse émotionnelle lors d'un évènement à caractère traumatique.....	36
2.	Neuroimagerie de l'ESPT et ses conséquences.....	37
3.	Neuroendocrinologie de l'ESPT.....	38
a.	<i>Modification de l'axe corticotrope</i>	38
b.	<i>Les catécholamines</i>	40
c.	<i>Les voies glutamatergique et GABAergique</i>	41
d.	<i>La dopamine</i>	41
e.	<i>La sérotonine</i>	42
III. Les traitements de l'ESPT		43
A.	Les psychothérapies	43
1.	Les thérapies cognitivo-comportementales	43
2.	L'EMDR.....	45
3.	Autres techniques	47
a.	<i>La thérapie psychodynamique</i>	47
b.	<i>L'hypnose</i>	48
c.	<i>Techniques alternatives</i>	48
B.	La prise en charge pharmacologique.....	50
1.	Les antidépresseurs.....	50
a.	<i>Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)</i>	50
b.	<i>Les antidépresseurs tricycliques</i>	52
c.	<i>Les IMAO</i>	52
d.	<i>Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (ISRSN)</i>	53
2.	Les neuroleptiques.....	53
3.	Les antiépileptiques	55
4.	La prazosine (MINIPRESS®).....	55
5.	Les dérivés amphétaminiques.....	56
6.	Les cannabinoïdes	57
7.	La kétamine	57
8.	Le cas des benzodiazépines	58
C.	Le propranolol : molécule espoir dans le traitement de l'ESPT	58
1.	Le propranolol	58
2.	Mécanisme d'action du propranolol sur la mémoire.....	59
3.	Utilisation en prévention secondaire	60
4.	La thérapie de la reconsolidation.....	62
a.	<i>Protocole en routine</i>	62
b.	<i>Mode d'action</i>	63
c.	<i>Résultats</i>	63
d.	<i>Paris Mémoire Vive</i>	64
IV. La prise en charge des victimes – exemples en Moselle		66
A.	Contexte général politique en France et en Moselle	66
1.	Le contexte national	66
2.	Le contexte départemental.....	67
B.	Prise en charge initiale médicale.....	68
1.	Le médecin traitant.....	68
2.	Le SAMU et la Cellule d'Urgence Médico Psychologique	68
a.	<i>Historique des CUMP</i>	69

b.	<i>L'organisation du réseau des CUMP</i>	69
c.	<i>Les interventions d'une CUMP</i>	70
d.	<i>La CUMP en Moselle</i>	73
C.	Prise en charge initiale juridique en Moselle	73
1.	Accueil dans les brigades de gendarmerie et commissariats de police	73
2.	L'accès au droit des victimes en Moselle.....	74
a.	<i>Le bureau d'aide aux victimes</i>	74
b.	<i>La permanence des barreaux</i>	75
c.	<i>Le réseau justice</i>	75
3.	L'unité Médico-Judiciaire	76
D.	Prise en charge psychologique au long cours des traumatismes.....	77
1.	Le centre national de ressources et de résilience.....	77
2.	Le centre Pierre Janet de l'Université de Lorraine	78
a.	<i>Création et histoire du centre</i>	78
b.	<i>Les aspects financiers</i>	79
c.	<i>Les activités du centre</i>	79
E.	Les structures d'aides mosellanes	81
1.	Les centres d'informations des droits des femmes et des familles (CIDFF).....	82
2.	L'association Thionvilloise d'aide aux victimes (ATAV)	82
3.	Autres	83
	Conclusion	84
	Références	85
	Annexes	93

Table des figures

Figure 1	Organisation de la mémoire à long terme	21
Figure 2	Le processus de mémorisation [32]	23
Figure 3	Les zones du cerveau impliquées dans la mémoire [34].....	25
Figure 4	Les structures du système limbique [36]	25
Figure 5	L'amygdale et ses connexions [32]	26
Figure 6	La potentialisation à long terme [43]	28
Figure 7	Les deux routes de la peur [32].....	31
Figure 8	Principaux médiateurs et structures cérébrales lors d'un stress aigu [1].....	32
Figure 9	Les principaux effets alpha- et beta-adrénergiques périphériques des catécholamines	33
Figure 10	Fonctionnement de l'axe corticotrope [1]	35
Figure 11	Les altérations cérébrales dans l'ESPT [1].....	38
Figure 12	Le propranolol.....	59

Table des tableaux

Tableau I	: Critères DSM-V de l'ESPT	7
-----------	----------------------------------	---

Liste des abréviations

ACTH :	Adrénocorticotrophine
AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
ATAV :	Association Thionvilloise d'Aide aux Victimes
CAPS :	Clinician-Administrated PTSD Scale
CGI :	Clinical Global Impression
CIDFF :	Centres d'Information sur les Droits des Femmes et des Familles
CIM :	Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes
CLAV :	Comité Local d'Aide aux Victimes
CPJ :	Centre Pierre Janet
CUMP :	Cellules d'Urgence Médico Psychologiques
CRH :	Corticolibérine
DSM :	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMDR :	Eye Mouvement Desensitization and Reprocessing
ESA :	État de Stress Aigu
ESPT :	État de Stress Post Traumatique
GABA :	Acide gamma-aminobutyrique
GR :	Récepteurs aux Glucocorticoïdes
HAS :	Haute Autorité de Santé
HHS :	Hypothalamo-hypophyso-surrénalien
IMAO :	Inhibiteur de la Mono Amine Oxydase
ISRS :	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
LC :	<i>Locus coeruleus</i>
LCR :	Liquide céphalo-rachidien
MDMA :	3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine
MINI :	Mini-International Neuropsychiatric Interview version simplifiée
MR :	Récepteurs aux minéralocorticoïdes
NA :	Noradrénaline
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PCL-S :	PTSD Checklist Scale
PLT :	Potentialisation à Long Terme
SAMU :	Service d'Aide Médicale Urgente
SBA :	Stimulation Bilatérale Alternée
SNA :	Système Nerveux Autonome
SNC :	Système Nerveux Central
TAI :	Traitement Adaptatif de l'Information
TCC :	Thérapie Cognitivo-Comportementale
UMJ :	Unité Medico-Judiciaire

Introduction

Le pharmacien d'officine a pour mission principale la prise en charge du patient se présentant à l'officine : l'écoute, l'empathie, l'aide aux personnes sont les qualités de notre profession.

Lors de la crise sanitaire de la Covid-19 en France, les personnes victimes de violence conjugales ou familiales et confinées avec la personne violente, sont invitées à échanger avec leur pharmacien si elles le souhaitent afin d'être prises en charge par un réseau compétent. Le pharmacien est alors reconnu pour son rôle de professionnel de santé de proximité, à l'écoute sur les douleurs aussi bien physiques que psychologiques et essentiel dans la prise en charge des patients même lorsque cela n'inclut pas les médicaments.

Depuis les attentats de 2015 en France, le stress post-traumatique, encore plus qu'avant est devenu un enjeu sanitaire, avec l'espoir de guérir ces patients traumatisés. Pourtant, il s'agissait d'un trouble peu connu dans la population française, celui-ci étant peu relayé médiatiquement. Aujourd'hui la lumière se fait sur cette maladie et les attentes concernant sa prise en charge sont grandes.

Tout pharmacien d'officine peut avoir en face de lui un patient souffrant d'état de stress post-traumatique, que cela soit suite à un attentat mais également un accident de la route ou des violences diverses. Ainsi, il me semble important que le pharmacien soit capable de détecter ce trouble, d'écouter le patient, et le cas échéant de savoir l'orienter pour obtenir l'aide nécessaire à la guérison et c'est ce qui m'a motivée dans le choix de ce sujet.

Cette thèse sera divisée en quatre parties. Dans un premier temps nous étudierons la clinique de l'état de stress post-traumatique. Ensuite, nous nous attacherons à comprendre la physiopathologie de cette maladie en étudiant tout d'abord les mécanismes de la mémoire afin de comprendre ce trouble puis les modifications physiologiques propres à l'état de stress post-traumatique.

Dans un troisième temps, nous aborderons la prise en charge psychothérapeutique de cette pathologie puis médicamenteuse en détaillant les différentes familles pharmacologiques pouvant améliorer ce trouble. Nous nous attacherons également à détailler l'utilisation du propranolol celui-ci étant considéré comme une molécule prometteuse dans le traitement et la guérison des patients avec un état de stress post-traumatique.

Pour finir, nous nous intéresserons à la prise en charge des victimes de façon nationale mais aussi locale en évoquant le parcours qu'une victime peut avoir pour sa prise en charge judiciaire et/ou psychologique et les structures parfois uniques que nous possédons en Moselle notamment le centre Pierre Janet de l'Université de Lorraine situé à Metz.

I. Clinique de l'état de stress post-traumatique

A. Historique

Des observations de troubles liés à des traumatismes existent depuis l'antiquité. En effet, les premiers récits sont ceux de guerre, le métier des armées étant considéré comme l'un des plus difficile pour l'homme psychologiquement et les batailles constituant une des expériences les plus effrayantes. De ce fait, dès l'antiquité jusqu'à récemment, les guerres ont permis l'étude de ces troubles.

Ainsi, le sophiste Gorgias décrira des désordres mentaux provoqués par l'exposition au combat et Hérodote relate l'histoire d'un soldat devenu subitement aveugle suite à l'attaque d'un soldat adverse envers lui et qui tua son compagnon de guerre. Hippocrate rapportera à cette période des rêves traumatiques chez les combattants [1].

L'intérêt pour les troubles post-traumatiques s'accroît au fil des siècles avec de plus nombreuses descriptions et interprétations et notamment au cours de la révolution et au début du XIXème siècle.

Pinel, aliéniste français, classe en 1809 les différents troubles selon leur sémiologie et décrira par la suite différentes névroses faisant prémices aux définitions de névroses traumatiques [2]. Oppenheim en 1884 utilisera pour la première fois le terme de « névrose traumatique » lors de la description de troubles à la suite d'accidents liés aux chemins de fer [3].

Janet en 1889 imputera quant à lui à certaines hystéries une origine traumatique, introduira la « dissociation de la conscience » dans les suites d'un choc émotif et notera l'intérêt de l'hypnose [4].

Freud s'intéressera également à ce qu'il appelle des névroses traumatiques et notamment à l'hypnose qui selon lui permet de transformer une réminiscence incompréhensible en souvenir sensé [5].

Plus récemment, les guerres mondiales et la guerre du Vietnam ont permis une augmentation du nombre de troubles psychiques obligeant les médecins, psychiatres et psychologues à s'intéresser à ces phénomènes et à initier des traitements et de nouvelles techniques afin de réduire les séquelles suite à des événements traumatiques.

Suite aux nombreux troubles psycho-traumatiques apparus chez les vétérans du Vietnam, la dénomination d'état de stress post-traumatique (ESTP) apparaît pour la première fois en 1980 dans la troisième édition du Manuel statistique diagnostique de l'Association Américaine de Psychiatrie (DSM III) [6].

Les connaissances sur l'ESPT s'enrichissent au fil des années permettant des classifications plus exhaustives notamment par le biais d'évènements civils (attentats, catastrophes naturelles, agressions) et la création de thérapies pour la prise en charge des victimes.

B. Classifications et critères d'inclusion

L'état de stress post-traumatique est le signe des réactions psychiques survenues à la suite d'une expérience dite « traumatique » qui déborde de notre stratégie de défense habituelle.

Il existe deux principales classifications internationales des troubles mentaux permettant de décrire l'ESPT selon une série de critères diagnostiques.

1. Le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5^{ème} version

La première est le DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5^{ème} version) publié en 2013 par l'American Psychiatric Association [7]. Comme vu précédemment, c'est l'American Psychiatric Association qui pour la première fois a défini l'ESPT dans son DSM-III en 1980. Depuis les critères ont beaucoup évolué notamment dans la définition du traumatisme et l'addition de symptômes et de groupes de symptômes [8].

Tableau I : Critères DSM-V de l'ESPT [7]

Trauma exposure	
Trauma	Actual or threatened violent death, serious injury or accident, or sexual violence
A. Exposure	Via any of the following: 1. Directly exposed to trauma 2. Eyewitness (in person) to others directly exposed to trauma 3. Learning of direct exposure to trauma of a close family member or close friend 4. Repeated or extreme exposure to aversive details of traumatic event (eg, trauma workers viewing human remains or repeatedly exposed to details of child abuse), in person or via work-related electronic media
Symptom groups B to E (symptoms beginning or worsening after the traumatic event)	
B. Intrusion	≥1 <i>intrusion symptoms</i> : 1. Recurrent, involuntary, distressing trauma memories 2. Recurrent, distressing trauma-related dreams 3. Dissociative reactions/flashbacks related to trauma 4. Intense or prolonged psychological distress to trauma reminders 5. Marked physiological reactions to trauma reminders
C. Avoidance	≥1 <i>avoidance symptoms</i> : 1. Avoidance/efforts to avoid distressing internal trauma reminders (memories, thoughts, feelings) 2. Avoidance or efforts to avoid distressing external trauma reminders (people, places, activities)
D. Negative cognition and mood	≥2 <i>negative cognition/mood symptoms</i> : 1. Amnesia for important parts of trauma exposure 2. Persistent, exaggerated negative beliefs about self, others, or the world 3. Persistent, distorted trauma-related cognitions leading to inappropriate blame of self/others 4. Persistent negative emotional state (eg, fear, horror, anger, guilt, shame) 5. Loss of interest or participation in significant activities 6. Detached/estranged feelings from others 7. Persistent loss of positive emotions (eg, happiness, satisfaction, love)
E. Hyperarousal	≥2 <i>marked alterations in trauma-related arousal and reactivity</i> : 1. Irritability and angry outbursts with little/no provocation (eg, verbal/physical aggression toward people/objects) 2. Reckless or self-destructive behavior 3. Hypervigilance 4. Exaggerated startle 5. Concentration problems 6. Sleep disturbance (eg, difficulty falling or staying asleep, restless sleep)
Additional criteria	
F. Duration	>1 month
G. Distress/impairment	Clinically significant distress; social/occupational/other important functioning impairment
H. Not attributable to another disorder	Independent of physiological effects of a substance (eg, medication, alcohol) or another medical condition

a. L'évènement traumatique (critère A)

Le premier critère est l'exposition à un évènement traumatique. Le traumatisme psychique ou psychologique est défini comme un « ensemble de perturbations psychiques ou psychosomatiques causées par un choc psychique généralement violent, et se manifestant notamment par de l'angoisse, de la confusion et des problèmes touchant l'expression, l'alimentation et le sommeil » [9].

Ce choc psychologique correspond à l'évènement traumatique et est défini par une exposition objective à la mort ou une menace de mort, à une blessure grave ou des violences. Les victimes ou témoins directs d'agressions sexuelles, de catastrophes naturelles ou humaines, d'attaques terroristes, d'agressions brutales, de guerres ont donc été exposés à un évènement traumatique.

Le DSM-V prend aussi en compte les expositions indirectes à des évènements traumatiques c'est-à-dire lorsqu'une personne apprend un évènement qui a touché des parents ou amis proches.

Enfin, peuvent également développer un EPST toutes personnes soumises à des expositions répétées ou extrêmes d'évènements traumatiques dans le cadre de leur travail (médecins, personnels des urgences, secouristes, journalistes, employés de morgues ...).

Actuellement se pose la question de l'exposition via les médias. En effet, une récente étude française étudie l'impact des médias sur la population lors des attentats parisiens de novembre 2015 [10]. Cette étude semble corroborer des études américaines sur les attentats du 11 septembre 2001 montrant que plus les personnes sont exposées aux médias, plus le risque de développer des troubles psychologiques et notamment un ESPT est important. Cependant, ce critère est controversé et il n'est pas recommandé actuellement d'attribuer des symptômes d'ESPT aux populations uniquement exposées à un évènements par le biais des médias.

b. Syndrome d'intrusion (critère B)

On parle également de syndrome de répétition ou de reviviscence. Ce syndrome d'intrusion est pathognomonique de l'ESPT et est caractérisé par des apparitions intrusives, répétées et involontaires.

Ce syndrome peut apparaître :

- De façon spontanée. Ces reviviscences peuvent être fugaces ou plus stables dans l'esprit du sujet et durant la journée, il est victime de pensées rappelant l'évènement traumatique. La victime réagit donc comme si l'évènement était en train de se reproduire et donc avoir des attitudes et des sentiments similaires (stupeur, angoisse) à celles eues lors de l'évènement traumatique. Ces reviviscences peuvent également être nocturnes

marquées par des cauchemars reprenant les scènes de l'évènement traumatique et pouvant aller jusqu'aux terreurs nocturnes.

- De façon réactionnelle à un élément rappelant l'évènement (odeurs, visions, bruits, lieu, discussions ...) et qui engendre des réactions physiologiques importantes.

Ce syndrome d'intrusion est pour le sujet particulièrement angoissant et accompagné d'une réactivité physiologique avec symptômes physiques de peur (sueurs, tremblements, palpitations, tension musculaire).

c. Syndrome d'évitement (critère C)

Le sujet tente d'éviter tous les stimuli qui rappellent l'évènement traumatique et pouvant donc créer des reviviscences douloureuses. Pour se faire, le sujet développe des stratégies d'évitements allant jusqu'à réorganiser ses habitudes en se détournant de tout élément déclencheur possible. Le sujet, par exemple, doit changer de trajet lors de stress lié à un accident de la route ou évite certaines personnes, lieux, situations liés au traumatisme pouvant créer une intrusion.

d. Syndrome d'altération négative des cognitions et de l'humeur (critère D)

Le sujet doit présenter au moins deux de ces symptômes qui sont assez polymorphes :

- Une amnésie d'une partie de l'évènement traumatique (un visage, une action).
- Des croyances négatives très exagérées concernant le sujet lui-même ou son environnement : ne pas se sentir à la hauteur, penser que son entourage est mal intentionné.
- Des distorsions cognitives concernant les causes ou les conséquences de l'évènement traumatique. Les sujets se reprochent par exemple une attitude qui selon eux justifient la survenue de l'accident traumatique (un comportement justifiant un viol, ne pas avoir été assez concentré lors d'un accident de la route).
- Des émotions très négatives persistantes liées à l'évènement : colère, culpabilité, honte, peur ...
- Une perte d'intérêt ou de participation à des activités auparavant appréciées.
- Un sentiment d'être détaché ou étranger par rapport aux autres, incapacité d'empathie avec les autres.
- Une incapacité à éprouver des émotions positives : bonheur, joie, tendresse, amour ...

e. Syndrome d'altération de l'éveil et de la réactivité (critère E)

Les sujets qui souffrent d'ESPT expriment des symptômes de réactivité comportementale et d'hyperéveil.

En effet, ils deviennent irritables et colériques et développent des comportements agressifs verbalement mais aussi physiquement sous l'influence d'une contrariété et parfois sans aucun élément déclencheur.

Ils peuvent aussi développer des comportements autodestructeurs ou dangereux pour eux-mêmes ou les autres : conduite automobile, prise de stupéfiants et d'alcool, provocations ...

Les victimes présentent une hypervigilance dans plusieurs situations de la vie quotidienne. Cela peut se traduire par une concentration exacerbée dans une situation proche de celle de l'évènement traumatique, guettant tous les signes annonciateurs d'un autre drame (sur la route par exemple). Les sujets sont toujours sur leur garde et en état d'alerte parfois même lors de situation ne présentant aucune menace objective.

Lorsqu'un stimulus survient de manière inattendue, le sujet peut avoir une réaction exagérée au danger avec sursaut ou mouvement de défense.

A l'opposé de l'hypervigilance lors de situations à risque, les sujets connaissent des troubles de la concentration et des difficultés attentionnelles dans des situations de la vie courante comme retenir un numéro de téléphone, suivre une conversation ou lire un livre.

Pour finir, les troubles du sommeil sont fréquents, avec difficulté à s'endormir ou à rester endormi et avec un sommeil non-récupérateur. Le sentiment d'insécurité, l'hyper-vigilance du sujet ou les nombreux cauchemars participent à ces troubles.

f. Critères additionnels

Le diagnostic de trouble de stress post-traumatique peut être posé si les symptômes sont présents au moins durant 1 mois suite à l'évènement traumatique (critère F).

Le critère G représente une détresse du sujet dans le milieu social ou professionnel entraînant un retentissement négatif dans la vie du sujet.

Pour finir, le critère H du DSM-V exige que tous les symptômes précédemment cités ne puissent pas être dus à ou induits par tout traitement ou substances prises par le sujet.

2. Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes, 10^{ème} version

La seconde classification en vigueur concerne tout type de maladies et est celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) nommée CIM-10 (Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes, 10^{ème} version) utilisée à partir de 1994. C'est avec cette version que l'OMS introduit dans sa classification l'ESTP pour la première fois [11].

A noter qu'une nouvelle version de cette classification, la CIM-11, a été publiée le 18 juin 2018, adoptée par l'Assemblée mondiale de la Santé le 25 mai 2019 pour entrer en application au 1^{er} janvier 2022 [12].

L'OMS reprend les mêmes critères que l'American Psychiatric Association pour définir l'ESPT (reviviscences, évitement et hyperactivation neuro-végétative) et ne s'attarde que sur ces symptômes pathognomoniques pour l'ESPT classique.

La différence majeure réside principalement en l'ajout d'autres types de stress :

- L'ESPT complexe : on y retrouve les symptômes pathognomoniques de l'ESPT et s'y rajoutent toutes les altérations du fonctionnement affectif, par rapport à soi-même ou par rapport aux autres.
- L'ESPT à expression retardée : lorsque les symptômes surviennent plus de 6 mois après l'évènement traumatique.

3. Les échelles diagnostiques pour l'ESPT

Il existe de nombreuses échelles de mesure utilisées dans le diagnostic de l'état de stress post-traumatique, qu'elles soient spécifiques de ce trouble ou générales dans le cadre des troubles psychiatriques.

Elles sont notamment utilisées pour poser le diagnostic de la pathologie puis par la suite pour voir l'évolution du trouble lors de la prise en charge du patient. Elles sont très utilisées lors des essais cliniques afin d'évaluer l'efficacité d'un traitement.

Les plus utilisées en pratique et dans les essais sont :

- **La PTSD (Posttraumatic stress disorder) checklist scale (abrégé PCL-S) (annexe 1)** : il s'agit de l'échelle d'auto-évaluation la plus utilisée pour l'ESPT. Elle comprend différents items mesurant les symptômes de l'ESPT présents dans le DSM-5, ces items pouvant être regroupés en 3 syndromes différents : l'intrusion, l'évitement et l'hyperactivité neurovégétative. Le patient devra noter chaque symptôme de 1 à 5 (1 étant « pas du tout » et 5 « très souvent »). Les patients avec des scores supérieurs à 34 sont orientés vers une prise en charge psychothérapeutique ou médicale.

- **La Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS-5)** : c'est une échelle très fréquemment utilisée et qui doit être réalisée par un professionnel de santé. Elle reprend également les symptômes du DSM-5. Elle permet d'évaluer la fréquence et l'intensité des symptômes, l'incidence de ces symptômes sur l'environnement social et professionnel, la sévérité des symptômes et l'amélioration du patient lors des suivis.
- **La Clinical Global Impression (CGI)** : il s'agit d'une échelle permettant l'évaluation globale de l'état du patient par le thérapeute. Ainsi, elle n'est pas spécifique de l'ESPT mais est indiquée à la majorité des troubles mentaux. Cette échelle permet dans son 1^{er} item la mesure globale de l'état du patient coté de 1 à 7 (1 étant l'état normal) et dans son 2^{ème} item l'évaluation de l'amélioration du patient en comparaison à son état à l'admission coté de 1 à 7 également (1 étant très fortement amélioré).
- **La Mini-International Neuropsychiatric Interview version simplifiée (MINI-S)** : il s'agit d'un entretien qui fait office de diagnostic, d'une durée brève et qui explore de façon standardisée les principaux troubles psychiatriques du DSM. Les réponses attendues sont binaires (oui ou non).

C. Évolution après l'évènement traumatique

1. Troubles immédiats brefs

Ces troubles apparaissent suite à l'évènement traumatique et durent quelques minutes ou heures et au maximum 48 heures.

Au moment d'un évènement traumatique, un sujet peut réagir de différentes façons face au danger, ce sont ces réactions qui définissent les troubles immédiats brefs ainsi que les comportements au détour de l'évènement.

La réaction la plus fréquente est celle du stress « adapté ». Il y aura alors une première phase d'alerte pendant laquelle le sujet est en hypervigilance, ébaucher une stratégie et présenter une hyperactivité neurovégétative permettant d'anticiper une action (augmentation des fréquences cardiaque et respiratoire, hausse de la tension artérielle). Vient ensuite la phase de lutte qui correspond à la mise en place de la stratégie ajustée en fonction de l'évolution de la situation. Enfin, la phase d'adaptation est un nouveau réaménagement entre l'environnement et le sujet [5].

Dans le CIM-10 est définie la « réaction aigüe à un facteur de stress » qui correspond à un stress désadapté durant moins d'un mois. Le sujet ne peut alors pas faire face à la situation : ses capacités adaptatives sont dépassées, les réponses du sujet sont inadaptées [11].

Le sujet peut aussi présenter une réaction de sidération où le sujet est figé, détaché de la réalité.

Dans ces deux cas, le sujet peut être victime de troubles dissociatifs qui sont définis par l'interruption et la fragmentation des fonctions intégrées que sont la conscience, la mémoire, l'identité, la conscience de son corps et la perception de soi et de l'environnement [13].

Le sujet peut également avoir une réaction automatique avec des gestes mécaniques connus, menant à une inefficacité. Il peut également avoir une agitation avec déambulation incohérente et improductive.

2. État de stress aigu

L'état de stress aigu (ESA) survient dans la période post-immédiate (3 jours) ou dans les quatre premières semaines après l'évènement traumatique. Selon le DSM-V, il a une durée de plus de deux jours sans dépasser 28 jours [7].

Le sujet présente différents symptômes permettant le diagnostic de l'ESA et qui reprennent pour la plupart les critères de l'ESPT :

- Symptômes d'intrusion (reviviscences, cauchemars)
- Humeur négative (incapacité de ressentir des émotions positives)
- Symptômes dissociatifs : altération de la réalité de l'environnement ou de soi-même, incapacité de se rappeler un aspect de l'évènement traumatique
- Symptômes d'évitement
- Symptômes d'activation : perturbation du sommeil, comportement irritable, hyper vigilance

De plus, le sujet présente une souffrance ainsi qu'un retentissement social important et invalidant.

L'état de stress aigu touche selon les études 14 à 30% des sujets exposés à un évènement traumatique ; ceux-ci peuvent évoluer soit vers une guérison soit vers un état de stress post-traumatique si les symptômes persistent [5].

3. État de stress post-traumatique

Comme vu précédemment, les premiers symptômes peuvent s'observer dans les jours suivant l'évènement mais le diagnostic ne sera affirmé que lorsque les symptômes durent plus d'un mois.

Par la suite, environ la moitié des sujets présente un rétablissement complet dans le courant des trois premiers mois. Mais sans traitement, la moitié des sujets ne se rétablit spontanément que dans les deux années suivant l'évènement avec un fonctionnement très altéré durant cette période. D'autre part, quel que soit le traitement observé, environ un tiers des sujets souffrant

d'ESPT reste symptomatique pour une durée supérieure ou égale à trois ans allant jusqu'à dix ans [1][14].

Une étude a suivi un groupe de 179 blessés lors de l'explosion de l'usine AZF à Toulouse en 2001 et a montré que si l'intensité des symptômes de l'ESPT pouvait évoluer dans la première année, au-delà de 15 mois les symptômes stagnent et leur niveau de sévérité ne se modifie plus significativement [15].

Par ailleurs, les études portant sur les soldats de la guerre du Vietnam montrent que 15% des soldats présentent des symptômes d'ESPT pendant plus de 5 ans [14].

4. Retentissement sur la qualité de vie

Il est évident que le développement d'un ESPT chez un sujet entraîne chez celui-ci un fort retentissement négatif sur sa vie quotidienne : sommeil agité, reviviscences désagréables, mise en place de stratégie d'évitement conduisant à un retrait social, etc.

L'étude française de Vaiva *et al.* (2008) nommée « Santé mentale en population générale » montre que 100% des sujets avec ESPT déclarent être « très gênés » dans leurs relations sociales. Les proches des patients avec ESPT ont également remarqué une différence de comportement pour 55% des patients. Il ressort également de cette étude que ces patients ont quatre fois plus fréquemment recours à une hospitalisation que la population générale et qu'ils ont deux fois plus recours aux traitements médicamenteux [16].

Par ailleurs, l'ESPT est le trouble anxieux le plus souvent associé aux comportements suicidaires et plusieurs études ont en effet mis en avant l'existence de ce lien. L'étude de Vaiva *et al.* (2008) précédemment citée a rapporté que l'ESPT entraîne quatre fois plus de tentatives de suicide et jusqu'à sept fois plus de décès par suicide. Pour Kessler *et al.* (1995) il est montré qu'un tiers des personnes avec un ESPT commettent un jour une tentative de suicide [17].

D. Comorbidités

La comorbidité est la présence d'au moins deux pathologies ou troubles chez un patient en plus de l'existence d'une maladie primaire.

Lorsqu'un malade présente un ESPT, il est très fréquent d'observer des comorbidités le plus souvent d'origine psychiatrique qui l'accompagnent.

En effet, il a été estimé qu'un tiers des sujets avec ESPT souffrent d'un épisode dépressif ce qui fait de la dépression le trouble comorbide le plus associé à l'ESPT. Ces épisodes présentent des particularités symptomatiques comme une fréquence des plaintes somatiques, culpabilité ou honte [18].

D'autre part, l'abus de drogue est très fréquemment associé à l'ESPT. En premier lieu, il a été montré que 75% des vétérans avec un ESPT chronique ont eu des troubles liés à la consommation d'alcool ou à diverses dépendances aux substances d'abus. En société civile, des études estiment que les personnes souffrants d'ESPT ont une prévalence vie-entière d'addiction aux substances d'abus allant de 21,6 à 43%, contre 8,1 à 24,7% chez les personnes sans ESPT [19].

Plusieurs explications ont été proposées pour rendre compte de cette comorbidité notamment :

- L'hypothèse de l'automédication qui postule que la prise de substances résulte de tentatives individuelles entreprises pour calmer les symptômes de l'ESPT.
- L'hypothèse des hauts risques met en avant la tendance de certains sujets à adopter des conduites à risque qui les entraînent à tester les drogues d'abus et à être exposés à des événements traumatisants [20].
- L'hypothèse de la susceptibilité qui postule que les individus qui consomment des drogues d'abus sont plus susceptibles de développer un ESPT car leurs mécanismes de défense présentent des faiblesses [21].

De plus, il est important de noter que ces hypothèses ne sont pas exclusives et que la comorbidité est certainement une combinaison de plusieurs facteurs.

On relèvera comme autres types de troubles comorbides simultanés à l'ESPT la dysthymie, le trouble panique, l'anxiété, l'agoraphobie, les troubles obsessionnels compulsifs et la phobie sociale [22].

E. Facteurs de risque et de protection de développement d'un ESPT

Lorsqu'un événement traumatique survient, chaque sujet n'est pas égal face au risque de développer un trouble de stress post-traumatique. En effet il existe des facteurs de risque qui interviennent dans la probabilité de développer un ESPT et, à l'inverse, certains facteurs protecteurs qui favorisent le maintien de l'équilibre du sujet après un événement traumatique.

1. Facteurs pré-traumatiques

Les facteurs pré-traumatiques correspondent aux caractéristiques préexistantes à l'évènement traumatique [1].

a. Facteurs de risque

- **Le sexe et l'âge**

Le genre féminin ainsi que le jeune âge au moment du traumatisme sont des facteurs de risque du développement de l'ESPT.

- **Antécédents familiaux**

Les antécédents de troubles anxieux, thymiques ou d'abus de substances dans la famille de la victime sont connus comme facteurs de risque.

- **Facteurs personnels**

Un sujet qui a déjà vécu une expérience traumatique initiale sera plus à risque de développer un ESPT lors d'un événement ultérieur et notamment lors d'enfance difficile.

La présence de troubles psychiatriques comme les troubles dépressifs et de troubles obsessionnels compulsifs sont notamment des facteurs de risques.

Enfin, de faibles niveaux intellectuel, d'éducation et/ou socio-économique sont également favorisant du développement d'un ESPT.

b. Facteurs protecteurs

Un sujet ayant développé des stratégies comportementales ou cognitives de gestion du stress, ayant une formation adéquate ou une expérience positive de gestion du stress aura moins de risque de développer un ESPT. Un soutien social de qualité tout au long de la vie du sujet est également jugé protecteur [23].

2. Facteurs péri-traumatiques

Ce sont les caractéristiques présentes lors de l'évènement traumatique et immédiatement après.

a. Facteurs de risque

- **Type d'évènement**

La sévérité de l'évènement traumatique aura une incidence sur le risque de développement d'un ESPT. En effet, bien qu'il soit difficile de quantifier un événement, plus les événements sont jugés violents et graves, plus l'incidence de développer un ESPT est grand.

Ainsi, des études épidémiologiques proposent un classement des événements selon leur « puissance traumatogène ». Les événements les plus générateurs sont le viol, suivi des

traumatismes de guerre chez l'homme et des agressions sexuelles et physiques chez la femme. [23]

- **Signe d'hyper-adrénergic**

La consolidation mnésique est facilitée par un évènement neuronal de stimulation noradrénergique pendant le traumatisme et donc entraîne la constitution de troubles post-traumatiques [24].

Lors d'une étude, Coronas *et al.* (2010) a envisagé la fréquence cardiaque comme facteur prédictif de l'ESPT et il a été prouvé qu'il y a un lien significatif entre une fréquence cardiaque élevée au moment du transport en ambulance après un accident de la route et la survenue d'un ESPT [25].

- **La dissociation**

Il s'agit d'un facteur prédictif majeur de l'ESPT. Définie précédemment, la dissociation multiplie le risque de développer des troubles de stress post-traumatique par trois [26].

b. Facteur de protection

A l'inverse des amnésies dissociatives, les amnésies non dissociatives pendant l'évènement comme celles dues à un traumatisme crânien apparaissent comme protectrice et diminuant le risque d'ESPT. En effet, les sujets ne mémorisent pas l'épisode et donc développent moins de troubles post-traumatique. Une étude réalisée sur 1000 patients atteints de traumatisme crânien montre notamment que plus la durée de l'amnésie est grande, moins les troubles post-traumatiques seront importants [27].

3. Facteurs post-traumatiques

Ce sont les caractéristiques qui surviennent après l'évènement traumatique.

a. Facteurs de risque

- **L'État de Stress Aigu (ESA)**

La présence d'un ESA est un facteur de risque majeur de l'évolution vers un ESPT. En effet, dans une revue systématique de 22 études, Bryant (2003) a étudié l'intérêt de l'ESA comme un facteur prédictif de l'ESPT. Bien que les valeurs observées soient variables, il retrouve que le risque de développer un ESPT suite à un ESA peut aller jusqu'à 80% [28].

Il est cependant important de relever que bien que l'ESA soit un facteur de risque important de développer un ESPT, de nombreux sujets développent un ESPT sans avoir présenté un ESA auparavant.

- **Situations de vie stressante**

Les expositions ultérieures de manière répétée à des rappels de l'évènement traumatique mais également la survenue d'évènement de vie potentiellement stressant (décès, problème financier ...) aggravent le pronostic de l'ESPT.

- **Mauvaise stratégie de gestion du stress**

Certaines stratégies de gestion du stress sont inefficaces telles que l'évitement, le déni ou encore le renoncement et aboutissent donc à un plus grand risque de développer l'ESPT.

b. Facteur de protection

Un soutien social adéquat et positif notamment familial est protecteur suite à l'évènement traumatique.

F. Épidémiologie

La plupart des études concernant la prévalence de l'ESPT sont américaines et datent des années 90. Dans ce domaine, l'étude de Kessler *et al.* (1995) [17] fait office de référence concernant la prévalence de l'ESPT en population générale grâce à son échantillon représentatif de la population américaine. L'étude portant sur 5877 personnes âgées de 15 à 54 ans révèle que la prévalence vie-entière d'ESPT dans la population générale s'élève à 7,8% avec 10,4% chez les femmes et 5,0% chez les hommes. Les prévalences d'exposition aux évènements traumatiques dans cette population sont de 51,2% chez les femmes et 60,7% chez les hommes, cette différence s'expliquant par une exposition plus forte chez les hommes aux combats militaires, aux agressions physiques ou aux accidents graves tandis que les femmes sont plus souvent victimes d'agressions sexuelles ou de viols.

L'étude permet également d'évaluer les probabilités de développer un ESPT à la suite de l'exposition à différents évènements traumatiques spécifiques en fonction du sexe. Ainsi chez les hommes les évènements traumatiques les plus à risque de conduire à un trouble post-traumatique sont les viols suivis des combats et des abus physiques durant l'enfance. Pour les femmes les évènements les plus déclencheurs sont les abus physiques durant l'enfance, puis les viols et les menaces avec une arme.

En ce qui concerne l'Europe, l'étude European Study of Mental Disorders ESeMED est la plus complète. Cette étude d'Alonso *et al.* (2004) porte sur 21425 personnes de 6 pays européens

(Belgique, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas et Espagne). Elle observe un taux d'exposition aux événements traumatiques de 30% et une prévalence vie entière de l'ESPT de 1,9% avec une prévalence de 2,9% chez les femmes et de 0,9% chez les hommes. En France, la prévalence vie entière y était de 3,9% [22].

Bien que selon les études la prévalence vie entière de la survenue d'un ESPT soit sensiblement identique dans chaque pays Européen, il est important de noter que la prévalence vie-entière de l'exposition à un événement traumatique varie en fonction du pays étudié. Cela s'explique notamment par les différences historiques, politiques et culturelles entre les pays [29].

Par ailleurs, les différences de prévalence entre les pays Européen et l'étude américaine peuvent s'expliquer en partie par des différences dans les procédures d'investigation et notamment sur le recueil de l'évènement traumatique choisi pour cible dans l'établissement du diagnostic de l'ESPT. Des facteurs comme les variables sociodémographiques, historiques et culturelles interviennent également.

II. Physiopathologie de l'ESPT

L'ESPT est une pathologie qui provoque des modifications au niveau cérébral expliquant les symptômes de la maladie. Afin de les comprendre nous allons tout d'abord étudier l'agencement de la mémoire chez l'homme et son fonctionnement au niveau cérébral.

Nous décrirons ensuite les réactions normales face à un stress et un évènement annonçant un danger : nous verrons les voies engagées pour y faire face et notamment l'activation de l'axe corticotrope et celle du système nerveux autonome sympathique qui sont essentielles face à un danger.

Pour finir nous verrons les modifications propres à l'ESPT : en effet cette pathologie particulière entraîne des modifications aussi bien structurales et donc visibles en neuroimagerie, que des modifications au niveau des différentes voies de signalisation cérébrale.

A. Physiologie de la mémoire et des émotions

La mémoire est la capacité de notre cerveau à enregistrer, à conserver et à restituer des informations venant d'expériences et de divers évènements. Une connaissance de la mémoire, de sa classification mais aussi du processus de mémorisation permet de mieux appréhender de nombreux troubles mnésiques notamment ceux associés à l'ESPT.

1. Les différentes mémoires

La mémoire est composée de cinq systèmes différents qui sont interconnectés et qui ont chacun des réseaux neuronaux propres.

Il existe différents modèles structuraux de l'organisation de la mémoire.

Dans ce travail, on distinguera la mémoire de travail aussi appelée mémoire à court terme de la mémoire à long terme. La mémoire à long terme est elle-même divisée en mémoire déclarative ou explicite en opposition à la mémoire implicite ou non déclarative qui seront à leur tour divisées en deux sous-parties [30].

a. La mémoire à long terme

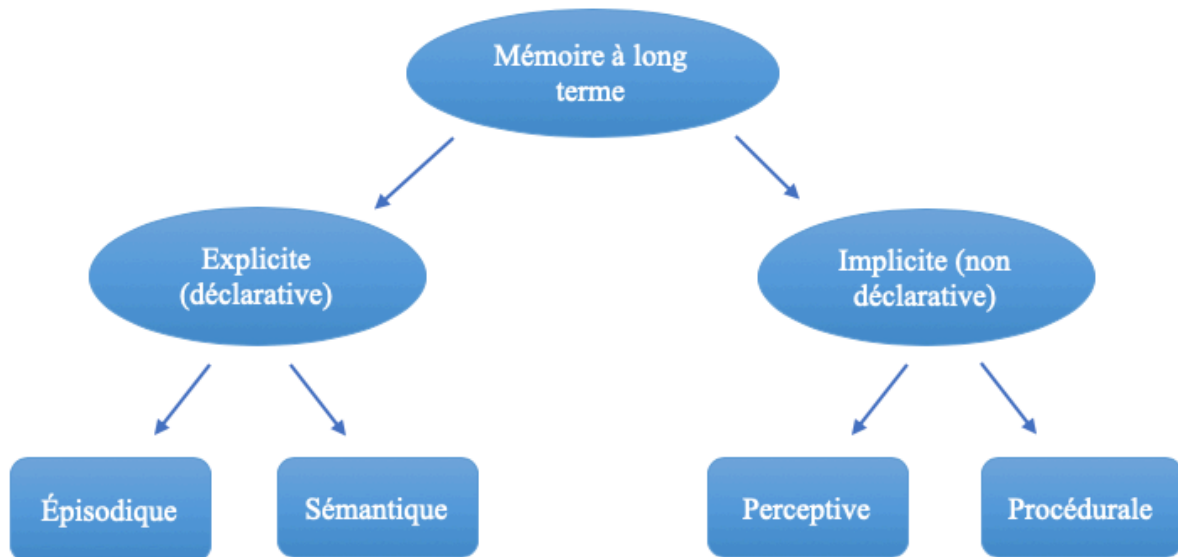


Figure 1 Organisation de la mémoire à long terme

- **La mémoire déclarative ou explicite**

Elle correspond aux souvenirs conscients de la personne, qui peut donc avoir accès à ces informations stockées volontairement. C'est donc ici le sujet qui intentionnellement récupère des souvenirs d'une expérience passée.

Cette mémoire se divise en deux sous-types :

- ***La mémoire épisodique***

C'est la mémoire de tous les souvenirs qui sont propres au sujet et donc celle des moments personnellement vécus. Il s'agit de l'ensemble des connaissances autobiographiques et personnelles qui permettent de nous situer dans le temps et l'espace. Ainsi, un sujet peut revivre un épisode de sa vie de façon volontaire et consciente ou suite à un stimulus dans le contexte dans lequel il a acquis ce souvenir.

- ***La mémoire sémantique***

Il s'agit de la mémoire des connaissances générales sur le monde et notamment par exemple du langage. Ce sont des données impersonnelles pouvant être partagées par tous. Dans ce contexte, cette mémoire n'est pas liée à un moment précis de condition d'acquisition des événements contrairement à la mémoire épisodique. Elle s'enrichit, se forme et se réorganise durant toute la vie du sujet.

- **La mémoire non déclarative ou implicite**

A contrario de la mémoire déclarative, les informations stockées dans la mémoire implicite ne seront pas restituées suite à une démarche intentionnelle, volontaire ou consciente du sujet. Le sujet ne cherche donc pas ici la récupération des souvenirs.

- ***La mémoire perceptive***

Aussi appelée mémoire sensorielle, elle est construite grâce à nos sens et n'est généralement pas volontaire. Les stimuli peuvent être ici visuels, auditifs, gustatifs, tactiles ou odorants et ne permettent pas au premier abord un fonctionnement automatique. En effet, elle nécessite un effet d'amorçage (priming) qui permet au cerveau de reconnaître plus rapidement chaque stimulus lorsque celui-ci est répété et à le reconnaître par la suite de façon automatique.

- ***La mémoire procédurale***

Il s'agit du système d'action de la mémoire, qui répertorie tous les automatismes. Elle permet aux individus les actions telles que la marche, le vélo, la conduite automobile ... Ces processus sont effectués de manière inconsciente par le sujet. En effet, ces actions sont détachées du processus d'apprentissage, les sujets savent effectuer ces gestes mais sans contrôle conscient et grâce à des circuits neuronaux automatisés.

Selon les actions, c'est une mémoire plus ou moins longue à obtenir et complexe, le sujet oubliant petit à petit les moments d'apprentissage des actions.

b. La mémoire à court terme (ou mémoire de travail)

Il s'agit de la mémoire du présent qui est sollicitée en permanence. Elle représente nos capacités personnelles à retenir des informations sur une courte durée et celles-ci peuvent être rapidement effacées de la mémoire ou stockées par la suite dans la mémoire à long terme.

Elle permet par exemple de retenir une phrase ou un numéro de téléphone le temps de pouvoir l'écrire.

Cette mémoire est traduite par la capacité d'empan qui correspond aux nombres d'éléments (chiffres, lettres ...) qu'une personne peut restituer immédiatement et qui varie de 7 ± 2 éléments [31].

2. Le processus de mémorisation

Dans la mémoire à long terme on peut retrouver des souvenirs récents et fragiles mais également des souvenirs plus anciens et « solides ». Pour mémoriser un souvenir suite à un stimulus, il existe trois étapes nécessaires : l'encodage, le stockage (ou consolidation) et la récupération (ou restitution) [31].

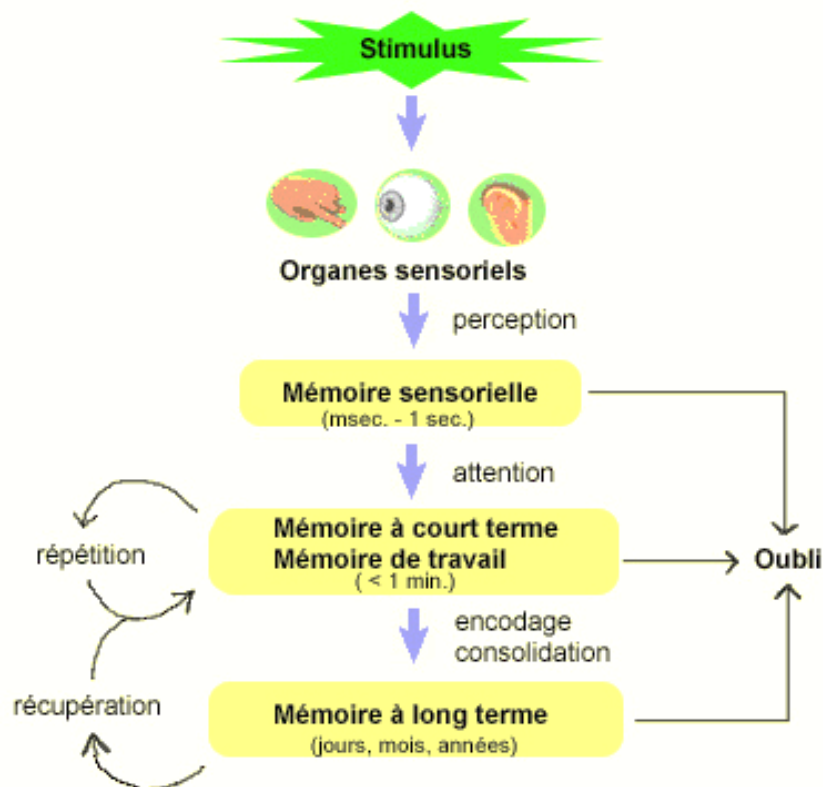


Figure 2 Le processus de mémorisation [32]

- **L'encodage**

C'est un processus complexe qui permet de traiter et de convertir les caractéristiques d'un élément en une trace mnésique. Afin de créer cette trace, le sujet met en place des stratégies de mémorisation basées sur les sens mais aussi sur des associations imagées ou verbales. Plus l'encodage est profond et élaboré, plus le stockage et la récupération de l'information seront facilités.

Exemples : le mot « cerise » peut être encodé par les mots « fruit », « rouge », « rond » et ces mots permettront une restitution du mot en question si ce n'est pas fait automatiquement. Les moyens mnémotechniques sont également une manière d'encoder des informations.

- **Le stockage (consolidation)**

Un souvenir récemment encodé est fragile et soumis à l'oubli. C'est la phase de stockage qui consolide ces souvenirs grâce notamment à la réactivation du souvenir par des stimuli similaires et sa réorganisation.

Exemple : les révisions scolaires sont un moyen de stocker les leçons plus profondément par la répétition des informations.

- **La récupération**

La récupération peut être volontaire ou non et fait appel à des mécanismes qui utilisent les spécificités des informations qui ont été encodées.

Plus l'encodage a été précis et structuré, plus il sera facile de récupérer un souvenir. Celui-ci sera alors dirigé vers la mémoire de travail pour pouvoir être utilisé.

3. La mémoire émotionnelle

Il est difficile de donner une définition aux émotions. *Le petit Robert* définit l'émotion comme un « état affectif intense, caractérisé par une brusque perturbation physique et mentale où sont abolies, en présence de certaines excitations ou représentations très vives, les réactions appropriées d'adaptation à l'événement ». Il s'agirait donc d'une réaction transitoire à un événement précis [33].

Dans le cadre de la mémoire, il a été démontré qu'une émotion peut moduler l'enregistrement d'une information en renforçant l'attention du sujet.

La survenue d'émotions positives comme négatives permet une amélioration de la consolidation des informations et notamment lors de la création de la mémoire épisodique. Cela induit donc un meilleur stockage, ce qui permet par la suite une restitution plus rapide lorsque c'est nécessaire comparé à des informations à émotion neutre.

4. Les structures anatomiques de la mémoire et des émotions

La mémoire n'implique pas un seul système cérébral. En effet, les différentes mémoires mettent en jeu des réseaux neuronaux différents répartis dans des zones du cerveau distinctes.

- La mémoire épisodique est régie par l'hippocampe et le lobe frontal et notamment par les cortex préfrontaux gauche et droit dans les actions de l'encodage et de récupération des souvenirs.
- La mémoire perceptive a ses réseaux dans les régions corticales à proximité des aires sensorielles.
- La mémoire sémantique fait intervenir les lobes temporaux et pariétaux.
- La mémoire procédurale recrute des réseaux neuronaux sous corticaux et au niveau du cervelet.

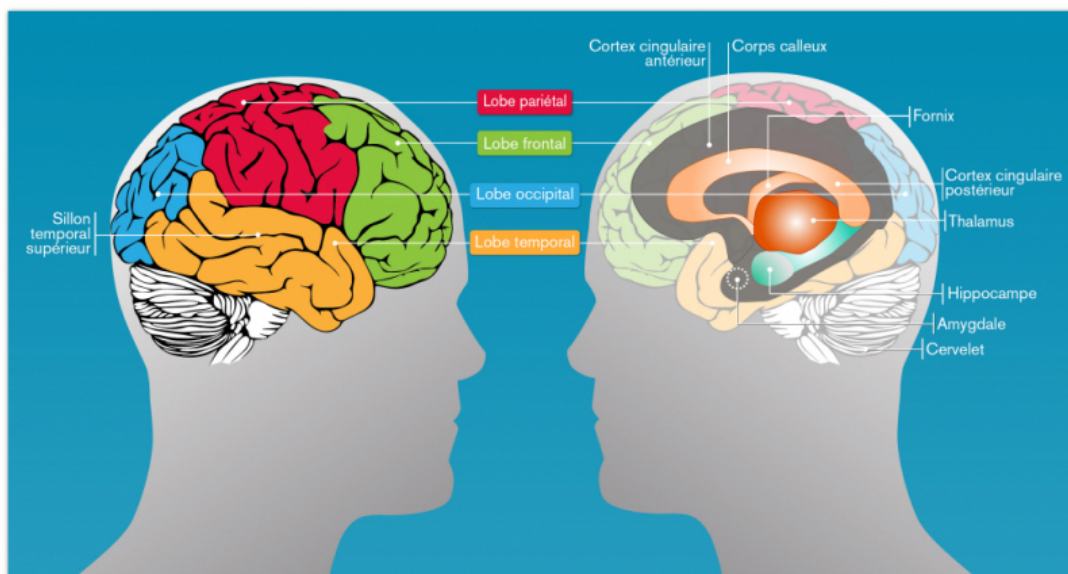


Figure 3 Les zones du cerveau impliquées dans la mémoire [34]

Le contrôle des émotions est exercé par des structures cérébrales propres. En effet les travaux de Papez [35] ont mis en évidence que le système limbique qui est un regroupement de structures cérébrales profondes en forme d’anneau est le territoire cérébral privilégié et indispensable du contrôle des émotions.

Dans ce contrôle émotionnel, le système limbique entretient des relations avec diverses régions du cortex cérébral.

a. L’implication limbique

Il s’agit d’un ensemble de structures regroupées sous le nom de système limbique et qui sont impliquées dans les apprentissages et la mémoire, les émotions et l’olfaction. Il comprend des structures telles que l’hippocampe, l’amygdale, l’hypothalamus, le gyrus cingulaire ou encore le fornix.

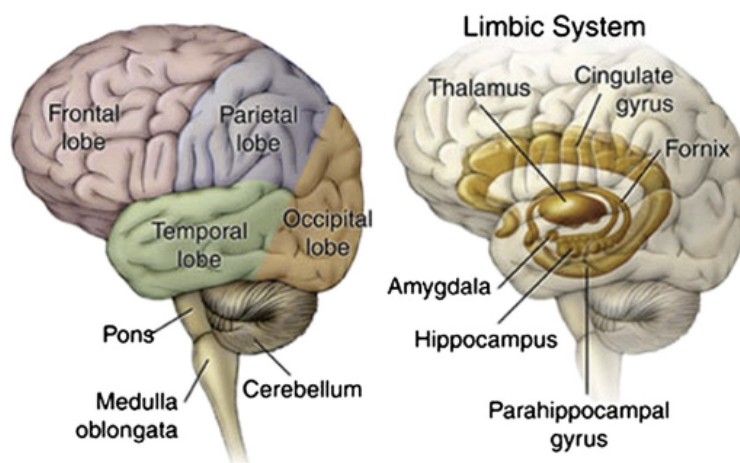


Figure 4 Les structures du système limbique [36]

- **L'amygdale**

C'est une structure cérébrale située en profondeur du lobe temporal qui joue un rôle prééminent dans les conduites émotionnelles. Elle reçoit des afférences de différentes structures cérébrales et notamment du thalamus, des aires sensorielles et du cortex frontal ainsi que de l'hippocampe.

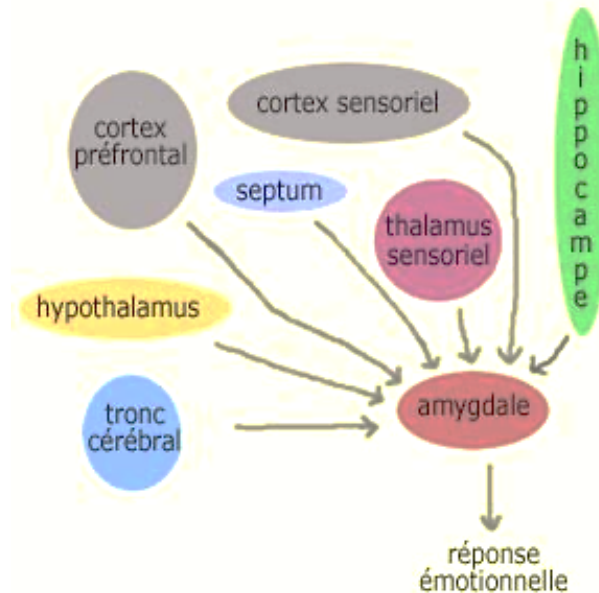


Figure 5 L'amygdale et ses connexions [32]

Tout d'abord, l'amygdale est considérée comme un module de traitement de la peur et sera donc une structure majeure lors de l'ESPT. Son implication a été démontrée au cours des réactions de peur chez l'homme [37] notamment par des déficits de conditionnement de la peur lorsque des patients présentent des lésions dans le lobe temporal [38].

L'amygdale est également activée dès lors qu'une situation présente une saillance émotionnelle et attire l'attention du sujet sur cet événement [39].

Pour finir, l'amygdale est associée à la mémoire émotionnelle et tout particulièrement dans le processus de l'encodage de l'information mnésique [40].

- **L'hippocampe**

Également situé dans les lobes temporaux, l'hippocampe participe au codage des informations émotionnelles.

Il est fortement impliqué dans le stockage et la mémorisation des souvenirs explicites. Ainsi, il est engagé dans de nombreuses situations émotionnelles en participant à l'évaluation de la signification émotionnelle d'un événement en le comparant aux représentations épisodiques stockées en mémoire. L'hippocampe permet de donner du contexte à une situation et grâce à ses connexions avec l'amygdale de déclencher une émotion adéquate [41].

- **L'hypothalamus**

C'est une région centrale, composée de plusieurs noyaux, située à la base du cerveau sous le thalamus.

Il a une implication dans différents types d'émotions comme la peur, la colère ou encore les sensations agréables ou douloureuses.

Le déclenchement des réactions psychophysiologiques de l'émotion, qu'elles soient hormonales, nerveuses ou comportementales sont directement sous le contrôle de l'hypothalamus. De plus, il permet un maintien des constantes physiologiques de base qui assurent à l'organisme un état de fonctionnement équilibré [1].

b. L'implication corticale

L'expérience émotionnelle ainsi que la gestion des émotions les plus complexes nécessitent une implication du cortex cérébral qui a des interactions avec le système limbique.

Le cortex ventral notamment permet la régulation émotionnelle. En effet, il permet d'attribuer une valeur émotionnelle à une situation vécue et de sélectionner les comportements appropriés pour répondre à cette situation. [42]

Le cortex préfrontal a quant à lui des réseaux impliqués dans les activités cognitives complexes notamment le raisonnement, la prise de décision, la mémoire et les fonctions exécutives. [1]

5. La transmission synaptique

La création d'un souvenir correspond à l'intervention de plusieurs neurones de zones cérébrales différentes qui sont assemblés en réseaux.

La transmission synaptique est essentielle au processus de mémorisation. La synapse correspond au point de jonction entre deux neurones.

Ici, nous traiterons de synapse de type chimique, le neurone présynaptique est celui par lequel arrive l'influx nerveux et qui libère les neurotransmetteurs qui assurent cette transmission. Sur le neurone post-synaptique se trouvent les récepteurs aux neurotransmetteurs.

Les neurones de l'hippocampe possèdent une grande capacité à modifier leurs connections et à se remodeler en fonction des situations et de leur environnement : on parle de plasticité synaptique.

Cette plasticité se démontre notamment par la potentialisation à long terme (PLT) particulièrement présente dans l'hippocampe mais également dans d'autres régions corticales.

La PLT permet une augmentation durable de la transmission synaptique et en grande partie la création de la mémoire.

Le glutamate est un des principaux neurotransmetteurs excitateurs synthétisés dans le SNC et est également à la base du processus de PLT.

Le glutamate est libéré par le neurone présynaptique et se fixe sur différents récepteurs dont :

- Le récepteur AMPA : couplé à un canal ionique, il provoque l'entrée de sodium dans le neurone postsynaptique quand il est actif. L'entrée du sodium, si elle est assez conséquente, permet la transmission de l'influx nerveux.
- Le récepteur N méthyl-D-aspartate (NMDA) : également couplé à un canal ionique, il provoque l'entrée du calcium dans le neurone.

Cependant au repos, ce récepteur NMDA est bloqué par des ions magnésium qui empêchent l'entrée du calcium dans le neurone. C'est l'activation soutenue du récepteur AMPA qui permet une dépolarisation du neurone post-synaptique entraînant le retrait des ions magnésium et l'entrée massive de calcium dans le neurone.

Cette concentration importante en calcium émet alors un signal qui permet une augmentation de la sensibilité et du nombre de récepteurs AMPA permettant la plasticité synaptique et par la suite la création de la mémoire.

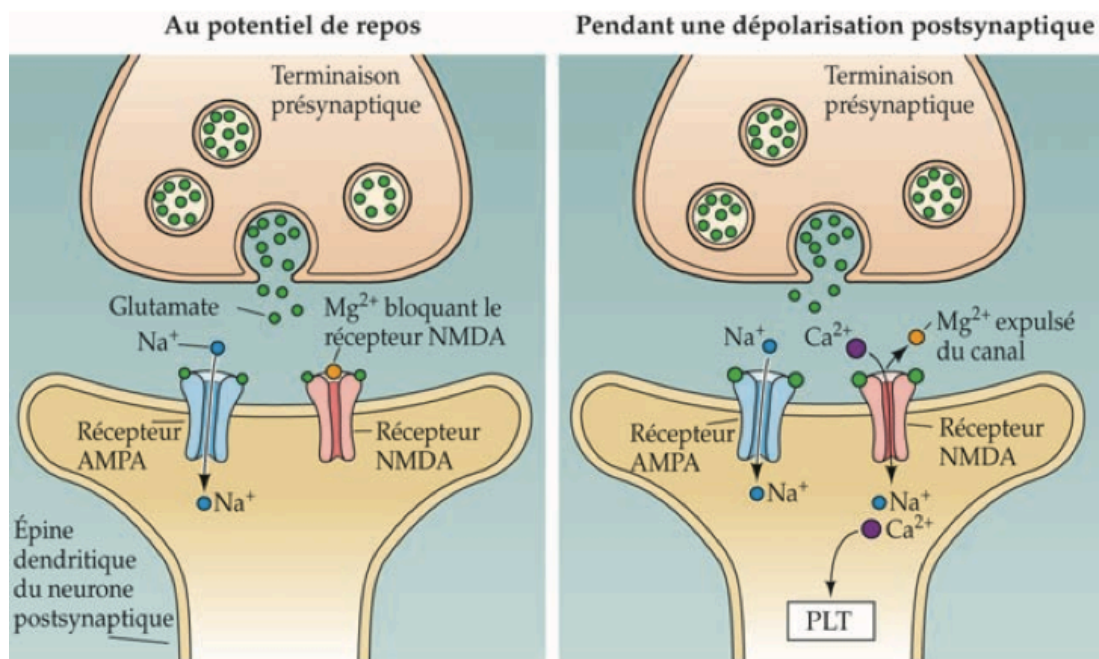


Figure 6 La potentialisation à long terme [43]

Ainsi, le glutamate et ses récepteurs sont particulièrement impliqués dans la mémoire et l'apprentissage et sont essentiels au processus de mémorisation [44].

Cependant, d'autres neurotransmetteurs jouent également un rôle dans la mémorisation, en permettant de créer une empreinte émotionnelle par exemple.

- **La noradrénaline (NA)**

Les effets centraux de la noradrénaline ainsi que la répartition de ses récepteurs dans le système nerveux central sont encore mal connus.

Les corps cellulaires des neurones noradrénergiques centraux sont principalement situés dans le *locus coeruleus* avec des efférences se projetant vers les noyaux du raphé, le thalamus, l'hypothalamus, l'amygdale, le néocortex, le cervelet et l'hippocampe. Les récepteurs adrénergiques présents au niveau cérébral sont les récepteurs alpha1, alpha2, β 1 et β 2 adrénergiques. On les retrouve notamment au niveau de l'hippocampe [45].

L'activation des récepteurs β adrénergiques centraux situés dans l'hippocampe par la noradrénaline faciliterait la potentialisation à long terme par des mécanismes complexes notamment en renforçant l'activité des récepteurs NMDA [46].

Par ailleurs, les effets de la noradrénaline dans la mémoire ont été découverts principalement via l'utilisation du propranolol qui est un antagoniste des récepteurs β 1- β 2 noradrénergiques. Lors de l'utilisation de l'antagoniste, la mémorisation d'émotions liées à une histoire est bloquée et par ailleurs la récupération mnésique dans un contexte émotionnel est diminuée. L'utilisation du propranolol montre également une diminution de l'activité amygdalienne [47].

Ainsi, on peut déduire de l'utilisation de l'antagoniste et de l'action de la NA dans la potentialisation à long terme, le rôle de la noradrénaline dans la consolidation et la récupération mnésique de la mémoire et notamment émotionnelle.

Son étude est donc particulièrement intéressante dans le cas de l'ESPT et notamment pour le développement de nouveaux traitements.

- **Le GABA**

A l'inverse du glutamate, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur dans le SNC. Le GABA intervient dans la vigilance et la mémorisation mais il a principalement un rôle essentiel dans le contrôle de l'hyperactivité neuronale qui est associée à divers états pathologiques, dont l'anxiété.

En effet, les récepteurs aux GABA ont pour action de diminuer l'excitabilité du neurone post-synaptique et donc diminuer l'influx nerveux.

Les benzodiazépines, substances anxiolytiques, se fixent sur les récepteurs GABA-A et leur présence potentialise l'effet du neuromédiateur GABA et aide à la diminution de l'hyperactivité cérébrale et donc de l'anxiété.

- **La sérotonine**

La sérotonine est une monoamine qui dérive du tryptophane, principalement synthétisée dans le pont et le tronc cérébral avec des projections dans tout le système limbique.

Ce neurotransmetteur est impliqué dans de nombreuses fonctions et notamment a pour rôle de moduler diverses fonctions comme l'appétit, le sommeil, l'humeur et les fonctions cognitives. Ce neurotransmetteur est également connu pour avoir un rôle dans les états émotionnels, l'anxiété, la dépression, les comportements suicidaires, une concentration faible en sérotonine étant un facteur prédictif de ces pathologies [48].

- **La dopamine**

La dopamine fait partie des catécholamines, les corps cellulaires des neurones dopaminergiques se situent dans le mésencéphale : le faisceau mésocortical est impliqué dans le comportement, l'émotivité et les fonctions cognitives et le faisceau mésolimbique est impliqué dans la motivation, le plaisir et la récompense.

Ce rôle majeur dans le circuit de la récompense favorise les comportements essentiels à l'homme (manger, boire, se reproduire ...) en le récompensant par des sentiments de plaisir et de satisfaction. Ce système est également impliqué fortement dans les processus addictifs et de dépendance mais aussi dans la survenue des troubles psychiatriques (schizophrénie, troubles bipolaires)

Cependant la dopamine a également des rôles dans la mémorisation et notamment quand elle est libérée au niveau de l'amygdale dans l'acquisition ainsi que la consolidation d'une peur conditionnée.

Par ailleurs, une étude a montré que le blocage du système dopaminergique au niveau de l'aire tegmentale ventrale du cerveau empêche le processus naturel d'extinction de la peur chez le rat [49]. Pourtant une autre étude au niveau du cortex préfrontal médian montre que la transmission dopaminergique atténue la récupération d'un souvenir à caractère stressant et stimule l'extinction d'une peur conditionnée [49]. Il semblerait donc qu'en fonction des voies dopaminergiques impliquées, la dopamine peut augmenter ou diminuer la récupération des souvenirs liés à une peur conditionnée ou un événement stressant.

B. Réaction normale face à un stress

1. Les deux voies de la peur

Joseph Ledoux, neuroscientifique américain, a permis grâce à ses travaux sur le conditionnement de la peur et des émotions de découvrir les circuits cérébraux impliqués dans la survenue des émotions [50].

Il a mis en évidence l'existence de deux voies parallèles permettant une réponse d'un sujet face à un stimulus externe de danger. En effet lorsqu'un stimulus externe provoque une réaction de peur, l'information est tout d'abord analysée par le thalamus qui envoie ensuite ces informations à l'amygdale par une voie dite courte et une autre plus longue.

La voie courte est la **voie thalamo-amygdalienne**. Le thalamus qui reçoit le stimulus de peur envoie directement ces informations à l'amygdale qui alors produit une réponse comportementale et une émotion très rapidement. Cette voie permet de réaliser des réactions de fuite, de survie, de défense sans prendre en compte toutes les informations de la situation : il s'agit ici d'avoir une réaction la plus rapide possible.

La voie longue est la **voie thalamo-cortico-amygdalienne**. En parallèle de la voie courte, le thalamus envoie d'abord les informations au cortex.

Ainsi, les informations passent par le cortex sensoriel, puis par le cortex associatif qui permet de fournir à l'amygdale une représentation de l'objet. Ensuite, l'information transitera par le cortex associatif qui permet de donner une conceptualisation de la situation à l'amygdale. Pour finir, toutes ces informations passent par l'hippocampe qui grâce à la mémoire explicite permettra de donner un contexte à la situation en cours. En effet, grâce à la mémoire explicite, l'hippocampe permet l'apprentissage du caractère dangereux d'une situation ou d'un objet et donc, dans une nouvelle situation, permet de la comparer à des situations antérieures.

Grâce à cette voie, la réponse au stimulus sera ajustée en réalisant une perception plus précise de celui-ci mais nécessite un temps de réaction plus long que la première voie.

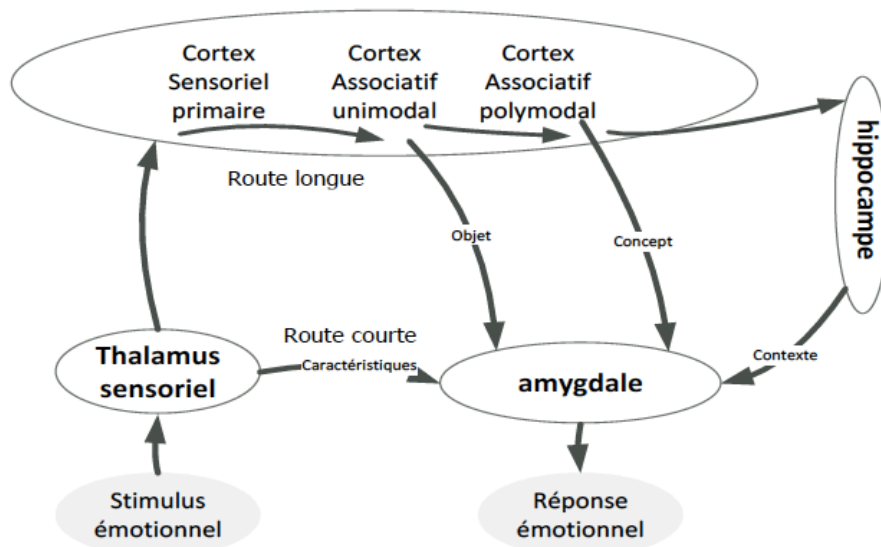


Figure 7 Les deux routes de la peur [32]

Prenons l'exemple d'une personne seule chez elle apercevant une silhouette à l'autre bout de la pièce dans laquelle elle se trouve. Cette silhouette représente pour l'individu un stimulus visuel de danger. La voie courte est tout de suite activée et met en place les réactions physiologiques

de peur (accélération de la fréquence cardiaque, sursaut ...). En parallèle, le thalamus envoie également les informations au cortex et par la suite à l'hippocampe qui analyse la situation et permet de se rendre compte que la silhouette n'est autre qu'un manteau suspendu et les réactions physiologiques de peur disparaissent par extinction de l'amygdale.

2. Les réponses au stress

Lors de l'apparition d'un danger, l'activation de l'amygdale permet de déclencher des réponses physiologiques pour faire face à la survenue de l'évènement.

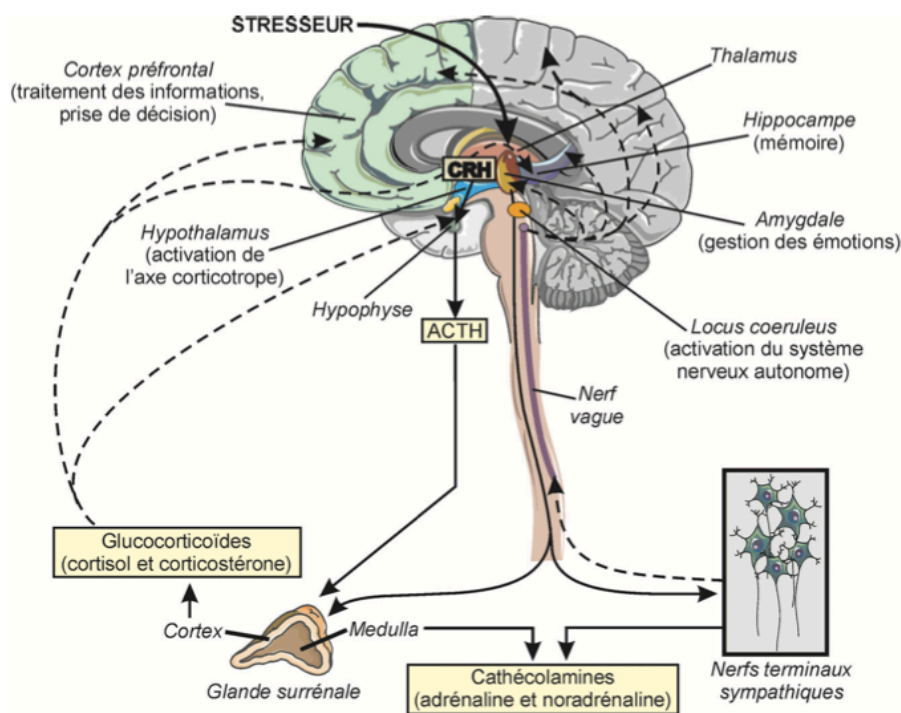


Figure 8 Principaux médiateurs et structures cérébrales lors d'un stress aigu [1]

- Une réponse végétative

Elle est rapide et immédiate par activation du système nerveux autonome (SNA) sympathique. L'hypothalamus active les neurones pré-ganglionnaires sympathiques dans la moelle épinière qui par une libération d'acétylcholine activent les neurones post-ganglionnaires et permettent la libération de noradrénaline au niveau des organes effecteurs périphériques. L'acétylcholine active également les cellules chromaffines de la médullosurrénale qui alors libère majoritairement de l'adrénaline mais également de la noradrénaline dans la circulation sanguine.

Les catécholamines ainsi libérées se fixent sur les récepteurs adrénergiques périphériques afin

de faire face à la situation. La noradrénaline active principalement les récepteurs alpha- tandis que l'adrénaline a une forte affinité pour les récepteurs alpha- et β -adrénergiques.

Ainsi la stimulation :

- Des **récepteurs alpha-1 adrénergiques** se traduit par une vasoconstriction, une mydriase et une contraction du sphincter urétral.
- Des **récepteurs alpha-2 adrénergiques** induit des effets similaires mais moindres à ceux de la stimulation des récepteurs alpha-1 et entraîne une diminution de noradrénaline
- Des **récepteurs β 1 adrénergiques**, essentiellement cardiaque, se traduit par une augmentation de la force de contraction du cœur, une accélération du rythme cardiaque, une accélération de la conduction et une augmentation de l'excitabilité cardiaque.
- Des **récepteurs β 2 adrénergiques** entraîne une vasodilatation, une bronchodilatation et également une stimulation cardiaque.
- Des **récepteurs β 3 adrénergiques** entraîne une lipolyse.

Effets de la stimulation des récepteurs adrénergiques				
	α 1	α 2	β 1	β 2
	Activation de la phospholipase C	Inhibition de l'adénylyclase	Activation de l'adénylyclase	Activation de l'adénylyclase
Coeur	Inotrope + Chronotrope + ↑ risque arythmies	Présynaptique: libération de NA ↓	Inotrope + Chronotrope + Dromotrope + Bathmotrope +	Chronotrope + Présynaptique: libération de NA ↑
Vaisseaux	Vasoconstriction	Vasoconstriction (effet plus lent) Présynaptique: libération de NA ↓		Vasodilatation
Bronches	Bronchoconstriction (en pathologie)	Présynaptique: libération de NA ↓		Bronchodilatation
Tube digestif	↓ Péristaltisme ↓ Sécrétions	↓ Péristaltisme ↓ Sécrétions		
Utérus	Contractions			Relâchement (↓ contractions)
Plaquettes	Agrégation	Agrégation		
Oeil	Mydriase			

Figure 9 Les principaux effets alpha- et beta-adrénergiques périphériques des catécholamines

Dans le cadre d'une activation suite à un stress, l'augmentation de la fréquence respiratoire et cardiaque, l'augmentation de la quantité d'acides gras sanguins, la mydriase par exemple sont des effets indispensables pour que le sujet puisse physiquement réagir à un danger. Par ailleurs, l'activation des récepteurs alpha 1 et 2 adrénergiques entraînent une vasoconstriction qui permet de diminuer l'afflux sanguin dans les organes non nécessaires en cas de stress (appareil digestif, reproducteur ...) contrairement aux récepteurs β 2 adrénergiques dont la stimulation

entraîne une vasodilatation et donc un afflux sanguin plus important dans les organes permettant d'avoir une réponse appropriée au stress.

- **Une réponse endocrinienne**

Elle est plus lente et fait suite à une action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS) (aussi appelé axe corticotrope).

En effet, l'amygdale suite à l'apparition d'un stress stimule l'hypothalamus, ce qui entraîne la libération de la corticolibérine (CRH), un neuropeptide, et également de l'arginine-vasopressine (AVP) un autre neuropeptide potentialisant l'effet de la CRH. La CRH sera par la suite transportée par le système hypothalamo-hypophysaire jusqu'aux cellules corticotropes présentes sur l'antéhypophyse et stimule ainsi l'hypophyse.

En réponse à cette stimulation, l'adrénocorticotrophine (ACTH), un peptide, est libéré dans la circulation sanguine ce qui permet d'activer les glandes surrénales en se fixant sur son récepteur aux mélanocortines (MC2-R) et donc d'induire la synthèse puis la libération de glucocorticoïdes qui apportent à l'organisme l'énergie nécessaire pour répondre à ce stimulus stressant [51].

Les glucocorticoïdes sont des hormones stéroïdiennes, le cortisol étant majoritaire chez l'Homme. Ces glucocorticoïdes agissent sur des cellules cibles grâce à leur liaison sur deux récepteurs intracellulaires :

- Les récepteurs aux minéralocorticoïdes (les récepteurs de type I ou MR) : présents au niveau du système limbique.
- Les récepteurs aux glucocorticoïdes (les récepteurs de type II ou GR) : présents au niveau cérébral et notamment dans l'hippocampe, les cellules corticotropes hypophysaires.

Il existe différents types de corticoïdes avec des affinités différentes pour ces récepteurs. Les minéralocorticoïdes dont fait partie l'aldostérone ont une plus grande affinité pour les récepteurs MR, tandis que les glucocorticoïdes ont une affinité pour les deux types de récepteurs. Ainsi, le cortisol libéré se fixera préférentiellement aux MR et lorsqu'une sécrétion importante de glucocorticoïdes survient, comme lors de la survenue d'un stress, ils se fixent par la suite sur les GR. Par ailleurs, les corticoïdes de synthèse ont une affinité supérieure pour les GR que pour les MR.

Les récepteurs de type I et II activés lors de la liaison avec les glucocorticoïdes sont des facteurs de transcription qui régulent l'expression de certains gènes. Cela crée un complexe ligand-récepteur qui se fixe sur un promoteur HRE (hormone response elements) qui permet l'activation ou l'inhibition de l'expression de gènes cibles. C'est ainsi que les glucocorticoïdes exercent leurs nombreux rôles et dans le cadre de la réponse au stress mobilisent notamment des facteurs énergétiques pour créer une réponse comportementale (fuite, combat) en augmentant le captage du glucose par les muscles, augmenter la néoglucogénèse mais aussi inhiber le système immunitaire et des fonctions telles que la digestion, la croissance ou la reproduction afin de concentrer les facteurs énergétiques sur l'action en cours [52].

Il existe des manières de réguler cet axe lors de la fin du stress ou lorsque le taux de glucocorticoïdes est trop important :

- Le rétrocontrôle négatif qui agit sur la production de CRH au niveau de l'hypothalamus et sur la production de l'ACTH au niveau de l'hypophyse. Plus la concentration en glucocorticoïdes est élevée et plus ce rétrocontrôle sera important.
- Un rétrocontrôle au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal par la fixation des glucocorticoïdes sur les récepteurs aux glucocorticoïdes GR, ce qui induit une inhibition au niveau de l'hypothalamus directement.

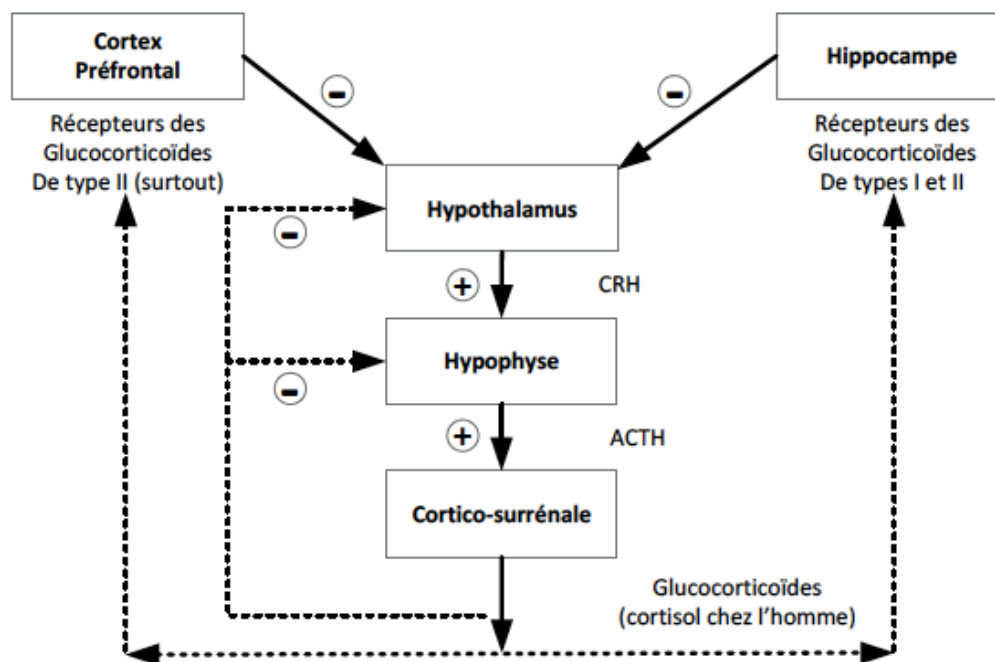


Figure 10 Fonctionnement de l'axe corticotrope [1]

Pour conclure, l'amygdale permet donc l'activation des axes sympathiques et corticotropes. La libération des neuromédiateurs qui en découlent a donc pour objectif principal de permettre à l'organisme de répondre à l'évènement en mobilisant l'énergie nécessaire à l'action et en maintenant une pression sanguine et une fréquence respiratoire adaptée durant tout l'épisode stressant [53].

Suite à l'analyse de la situation par la voie thalamo-cortico-amygdalienne, si le danger est inexistant ou maîtrisé, la réponse amygdalienne pourra être modulée ou éteinte notamment grâce aux glucocorticoïdes et leur inhibition rétroactive par la fixation du cortisol sur les récepteurs glucocorticoïdes.

Suite à ce genre d'évènement, la mémoire émotionnelle est intégrée par l'hippocampe qui la transforme en mémoire explicite épisodique et pourra par la suite réutiliser cette expérience dans le cas d'évènement similaire afin d'obtenir une réaction toujours plus efficace.

C. Les modifications chez un sujet avec ESPT

1. Réponse émotionnelle lors d'un évènement à caractère traumatique

Chez certains sujets et dans certaines situations, lors d'un évènement traumatique comme décrit précédemment, la stimulation de l'amygdale ne pourra pas être interrompue comme lors de la survenue d'un simple danger. En effet face à un effroi, le cortex mais aussi l'hippocampe ne reconnaissent pas la situation et ne savent pas y faire face.

Dans cette situation, il n'y aura pas d'extinction de l'amygdale, la réponse émotionnelle reste maximale, et donc :

- L'axe corticotrope (HHS) continue à être stimulé ce qui entraîne une production importante de glucocorticoïdes.
- Le système nerveux autonome (SNA) sympathique sera également toujours stimulé avec production importante des catécholamines.

Le sujet fait donc face à un état de stress extrême et prolongé (sueurs, tremblements, tachycardie, vertiges ...). La production d'adrénaline engendre une toxicité vasculaire et cardiaque pouvant entraîner un infarctus du myocarde ou une hypertension artérielle maligne par activation des récepteurs alpha 1 et $\beta 1$ adrénergiques. Les glucocorticoïdes peuvent provoquer une neurotoxicité et des risques liés à l'hyperglycémie (mort neuronale par apoptose notamment au niveau de l'hippocampe et production de glutamate, neuromédiateur excitotoxique).

Afin de faire face à cette situation d'hyperstimulation de l'organisme, celui-ci tente de se protéger en « disjonctant » ce circuit. Il y aura production d'endorphines et d'antagonistes des récepteurs NMDA (substance kétamine-like), présents dans l'amygdale, qui sont issus de la substance péri-aqueducule et de l'hypophyse.

Il y aura donc une extinction de l'amygdale qui entraînera un arrêt des stimulations de l'axe corticotrope et du SNA.

Le cortex ne sera donc plus connecté à l'amygdale mais continuera tout de même de recevoir des stimuli de peur sans l'implication émotionnelle de l'amygdale ce qui peut entraîner l'apparition d'un syndrome dissociatif.

L'hippocampe ne reçoit plus non plus les informations émotionnelles de l'amygdale et ne reçoit donc plus le contenu de la mémoire implicite émotionnelle. Cette mémoire ne pourra pas totalement être transformée en mémoire déclarative autobiographique ce qui entraîne des troubles de la mémoire par la suite, notamment une incapacité pour le sujet de contextualiser l'évènement traumatique (temps, espace) [54].

La déconnexion de l'amygdale permet donc l'arrêt du risque vital pendant la survenue de l'évènement traumatique chez certains sujets mais par la suite apparaissent des symptômes dissociatifs et des troubles de la mémoire.

2. Neuroimagerie de l'ESPT et ses conséquences

Les études en neuroimagerie explorent la façon dont l'ESPT modifie les aires cérébrales soit dans leur architecture (études structurales) soit dans leurs activités propres (études fonctionnelles). Elles permettent également d'étudier la façon dont les différentes structures cérébrales se coordonnent entre elles.

- ***L'amygdale***

Alors que les études structurales sur l'amygdale ne rapportent pas de résultats consensuels, les études de neuroimagerie fonctionnelles donnent de bien meilleurs résultats. Elles révèlent une activation exacerbée de l'amygdale chez les patients lorsqu'on leur présente des stimuli émotionnels relatifs à un évènement traumatique mais également au repos [55].

Cette hyperactivation expliquerait le symptôme de reviviscence, l'amygdale envoyant des informations sans arrêt au cortex (images, pensées liées au traumatisme) mais aussi le symptôme d'hypervigilance. De plus, cette hyperactivation pourrait favoriser une mémorisation exacerbée des informations négatives liées à l'évènement traumatique, ainsi qu'un encodage exagéré des aspects émotionnels de ces évènements [56].

- ***L'hippocampe***

Une méta-analyse rapporte que de nombreuses études structurales mettent en évidence une atrophie hippocampique associée à des ESPT [57].

Des facteurs comme le temps écoulé depuis l'évènement traumatique ou la sévérité de ce traumatisme semblent jouer sur cette atrophie. Plus l'ESPT est sévère et chronique plus la diminution du volume de l'hippocampe est importante.

Cependant, il n'est pas encore tout à fait prouvé que la diminution du volume de l'hippocampe soit une conséquence de l'exposition à un évènement traumatique plutôt qu'un facteur de risque du développement d'un ESPT, des études allant dans les deux sens.

Les altérations de cette structure dans le cadre de l'ESPT créent des troubles de la mémoire épisodique, des fragmentations et une décontextualisation du souvenir.

- Régions corticales

Le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal médian sont deux structures jouant un rôle dans la régulation émotionnelle et subissent des modifications structurales et fonctionnelles dans le cadre d'un ESPT.

Ces régions corticales subissent une diminution de leur volume chez les sujets avec ESPT et ces atrophies sont responsables des symptômes d'hypervigilance et plus l'ESPT est sévère plus ces atrophies semblent importantes [55].

En ce qui concerne les études fonctionnelles, les résultats sont différents selon les études mais aussi selon le type de symptômes présents chez les sujets. Cependant, la plupart des études ont montré que les patients avec ESPT présentent une diminution de l'activation de ces régions corticales lorsqu'ils effectuent une tâche qui implique des stimuli négatifs [1].

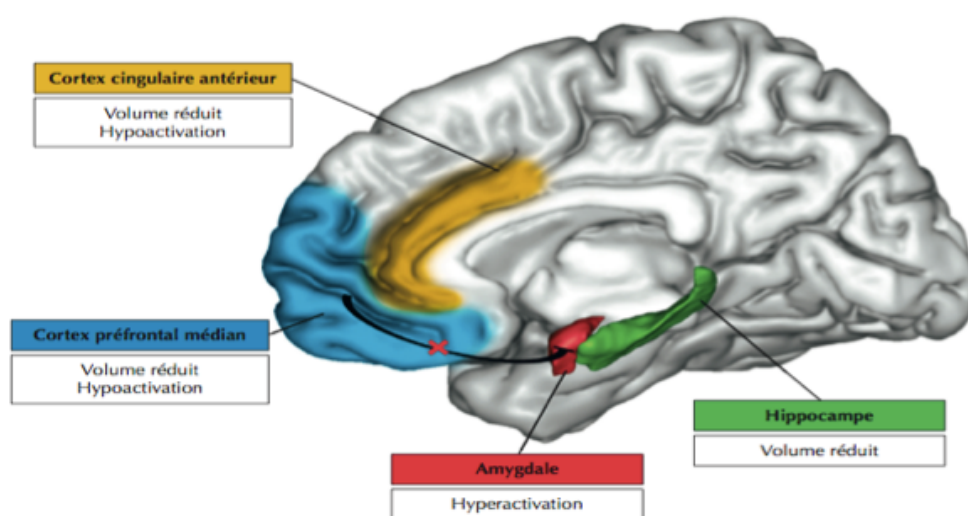


Figure 11 Les altérations cérébrales dans l'ESPT [1]

Ainsi, le modèle traditionnel des circuits neuronaux de l'ESPT suggère que l'hypoactivation du cortex est corrélée positivement à l'augmentation de l'activité de l'amygdale. L'absence du rôle inhibiteur et modulateur du cortex vis-à-vis de l'amygdale est à l'origine de l'existence d'un circuit conditionné de la peur et du manque de régulation émotionnelle [56].

Cependant, il est important d'ajouter que les circuits neuronaux de l'ESPT n'ont pas été en totalité découverts et qu'il reste à expliquer la survenue de plusieurs symptômes.

3. Neuroendocrinologie de l'ESPT

a. Modification de l'axe corticotrope

Nous avons vu plus tôt que l'axe corticotrope avait un rôle prépondérant lors de la survenue d'un stress aigu et de nombreuses recherches ont été menées chez les personnes avec ESPT.

En effet, de manière générale il a été démontré que chez ces patients, les cortisolémies et les cortisoluries sont très basses comparées à des sujets témoins [58].

Afin d'explorer cet axe corticotrope des tests de freination par dexaméthasone ont été réalisés. La dexaméthasone fait partie des glucocorticoïdes de synthèse qui se lie préférentiellement aux récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) au niveau de l'hypophyse. Ainsi, cette liaison active le rétrocontrôle négatif de l'axe et donc dans des cas normaux une diminution du cortisol. Chez les patients avec un ESPT, la diminution du cortisol est encore plus importante après l'administration de dexaméthasone ce qui suggère un renforcement du rétrocontrôle négatif de l'axe HHS chez ces sujets [59].

Cette modification du rétrocontrôle négatif pourrait être expliquée par la présence d'un nombre plus important des récepteurs aux glucocorticoïdes et une sensibilité plus exacerbée de ceux-ci.

Par ailleurs, chez les patients souffrant d'ESPT, les taux de CRH dans le LCR (liquide céphalo-rachidien) sont augmentés [60]. Concernant l'ACTH, les taux plasmatiques sont normaux mais montrent que l'hormone est hyper-régulée chez ces patients. En effet, les taux d'ACTH sont fortement diminués lors de l'administration de dexaméthasone [61] et très augmentés lors d'un stress. De plus, une administration d'ACTH provoque une hausse de cortisol plus importante chez des patients avec ESPT que chez les sujets sains.

D'après toutes ces données, nous savons que l'axe corticotrope est fortement stimulé lors de la survenue d'un stress entraînant une hausse de la libération d'ACTH et de cortisol. Par la suite, chez les patients malades, le rétrocontrôle négatif semble être augmenté ce qui provoque une chute du taux de cortisol, l'axe corticotrope serait donc hyper-réactif.

Il est cependant important de notifier que ces caractéristiques au lieu d'être une conséquence de l'ESPT pourraient être un facteur de risque existant avant la survenue de l'évènement traumatique. En effet, plusieurs études ont montré que les modifications de l'axe corticotrope pourraient se transmettre héréditairement et que ces modifications augmenteraient le risque de développer un ESPT. Une étude montre par exemple que les descendants de survivants de l'holocauste atteints d'ESPT ont un risque plus élevé de développer eux même cette pathologie et présentent également une diminution du taux de cortisol par administration de dexaméthasone plus importante que les descendants de survivants sans ESPT [62].

Il a également été démontré que chez les patients en rémission des symptômes de l'ESPT, le taux de cortisol a tendance à remonter alors que chez les patients résistants aux psychothérapies le taux de cortisol est particulièrement bas. Le cortisol dans l'ESPT jouerait donc également un rôle dans la guérison chez ces patients [59].

b. Les catécholamines

Nous avons vu précédemment qu'un stress aigu active le système nerveux sympathique et entraîne la libération de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) qui permettent au sujet de donner une réponse physiologique à ce stress. Par ailleurs, la noradrénaline a également un rôle prépondérant dans l'encodage de la mémoire et dans sa consolidation ainsi que dans la potentialisation à long terme via les récepteurs β adrénergiques centraux.

Des études ont démontré que chez les personnes avec ESPT, il existe une augmentation de l'activité de ce système noradrénergique [63]. Les patients avec ESPT ont une hyperactivité du SNA sympathique qui se manifeste par l'augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression sanguine. De nombreuses études tentent de mettre en avant les taux de noradrénaline chez les patients mais les résultats au niveau basal de la noradrénaline périphérique sont contradictoires et ne permettent pas de mettre en avant une augmentation ou une diminution de ce taux. Cependant, au niveau central, le taux de noradrénaline dans le LCR est plus important chez des vétérans avec ESPT avec une corrélation positive à la sévérité des symptômes [64].

La stimulation du système noradrénergique par un antagoniste des récepteurs alpha 2 (la yohimbine) conduit chez le sujet à des symptômes importants tels que les reviviscences mais aussi des attaques de paniques, des sursauts qui se manifestent uniquement sur les sujets souffrant d'ESPT [65]. Après la stimulation par yohimbine, les sujets ont décrit des pensées intrusives très vives et claires.

Ainsi, ces reviviscences pourraient survenir car le sujet est placé dans un état d'hypernoradrénergie qui provoque un rappel interne de l'évènement traumatique au sujet et donc créer le rappel du souvenir associé [65]. Cependant, les reviviscences pourraient également survenir lorsqu'un stimulus directement associé au traumatisme parvient au sujet : ce stimulus déclenche alors la libération de noradrénaline ce qui provoque la montée des souvenirs. Une étude a notamment montré que chez des vétérans avec ESPT, un stimulus sonore lié à leur traumatisme a pour réponse une augmentation du taux de noradrénaline et de la fréquence cardiaque tandis que chez les sujets non malades aucune variation n'est constatée [66].

Plusieurs études ont par ailleurs confirmé une corrélation positive entre l'excrétion urinaire de noradrénaline et les reviviscences chez des sujets avec ESPT [67].

Ainsi chez les sujets atteints d'ESPT, la forte concentration en noradrénaline pourrait être à l'origine de la survenue de certains symptômes et notamment des reviviscences. Compte tenu de l'importance de ce neurotransmetteur dans la consolidation des souvenirs, cette forte concentration et forte activation de ses récepteurs joue un rôle prépondérant dans l'ESPT.

c. Les voies glutamatergique et GABAergique

Comme vu précédemment, le glutamate est fortement impliqué dans le fonctionnement de la mémoire et notamment sur la consolidation des souvenirs suite à l'activation des récepteurs NMDA.

Selon une étude, l'ESPT pourrait être la conséquence d'une sur-stimulation de ces récepteurs NMDA ce qui renforcerait la mémorisation des souvenirs de l'évènement traumatique mais aussi provoquerait des lésions cérébrales suite à l'entrée trop importante de calcium dans les cellules [68].

Par ailleurs, des injections d'antagoniste des récepteurs NMDA entraînent un blocage du phénomène de conditionnement de peur [69].

A l'opposé, le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. Chez les sujets avec ESPT, une diminution de la liaison du site benzodiazépine des récepteurs GABA au niveau du cortex, de l'hippocampe et du thalamus est observée par imagerie [70].

On retrouverai également chez les patients avec un ESPT une libération réduite du GABA [71], ce qui pourrait avoir pour conséquence de créer une « conscience du stress » et de favoriser une plus grande réponse à celui-ci [72] mais aussi être un facteur de risque pour le développement d'un ESPT et pour son maintien [71].

d. La dopamine

Le métabolisme de la dopamine est augmenté en cas d'état de stress aigu ou lors d'un ESPT. En effet, les patients avec ESPT présentent une excrétion élevée de dopamine au niveau urinaire et une élévation plasmatique qui sont d'autant plus augmentées que les symptômes sont sévères et notamment les reviviscences [73].

La dopamine est également étudiée en lien avec les comorbidités de l'ESPT :

- Des patients avec dépression et ESPT ont un niveau d'acide homovanillique, un métabolite de la dopamine présent dans le LCR, plus important que les patients avec une dépression simple ou sans pathologie. Cela suggère une transmission dopaminergique plus élevée chez les patients avec ESPT [74].
- L'augmentation de la transmission dopaminergique pourrait également avoir un lien avec les comorbidités liées aux abus de substances [75].

Ces informations suggèrent donc que chez les patients souffrant d'ESPT, le système dopaminergique est renforcé.

e. La sérotonine

Nous avons vu précédemment que la sérotonine a un impact dans de nombreuses fonctions impliquées dans un ESPT et notamment l'anxiété, la dépression ou le sommeil ...

Il est pourtant difficile de démontrer précisément quelles modifications de ce système surviennent chez un patient traumatisé.

Le système sérotoninergique semble en effet impliqué, le principal indicateur étant les réponses positives à l'utilisation d'antidépresseurs et notamment des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine chez ces patients dont nous verrons l'utilisation plus tard.

Par ailleurs, la sérotonine semble également impliquée dans la survenue des reviviscences : en effet, une administration de meta-chlorophenylpiperazine (mCPP) qui est un agoniste des récepteurs sérotoninergiques induit une augmentation des symptômes de l'ESPT et notamment les reviviscences [76].

III. Les traitements de l'ESPT

Dans cette partie, nous traiterons des traitements de l'ESPT qui sont multiples et peuvent aussi bien être médicamenteux que non médicamenteux.

Tout d'abord, nous verrons les différentes psychothérapies qui ont une indication dans la prise en charge de ce trouble ainsi que d'autres prises en charge ayant fait leurs preuves.

Ensuite, nous verrons les différents traitements pharmacologiques possibles : nous étudierons les antidépresseurs, seule classe pharmacologique ayant aujourd'hui une indication pour ce trouble, mais aussi d'autres classes pharmacologiques ayant un intérêt pour la prise en charge et de nouvelles perspectives thérapeutiques intéressantes.

Pour finir, nous étudierons un nouveau protocole utilisant le propranolol, un β bloquant, associé à une prise en charge psychothérapeutique, alliant ainsi deux disciplines qui apporte des résultats prometteurs dans la prise en charge des patients avec ESPT.

A. Les psychothérapies

Les dernières recommandations pour le traitement de l'ESPT sont celles de l'Haute Autorité de Santé (HAS) de 2007 dans leur guide sur les troubles anxieux [77]. En première intention elles préconisent les psychothérapies, notamment les Thérapies Cognitivo-Comportementales (TCC) centrées sur le traumatisme et l'Eye Mouvement Desensitization and Reprocessing (EMDR). L'hypnose est également proposée pour diminuer certains symptômes.

Par ailleurs, une expertise collective de l'INSERM a classé par niveaux de preuve d'efficacité les différentes psychothérapies pour l'ESPT : les TCC ainsi que l'EMDR font partie dans cette expertise des psychothérapies avec efficacité prouvée [78].

Ces traitements peuvent être proposés au patient à tout moment suivant le traumatisme sans nécessité d'un délai écoulé depuis l'évènement.

1. Les thérapies cognitivo-comportementales

Les TCC sont des psychothérapies considérées comme faisant partie des plus efficaces dans la prise en charge des troubles liés à un traumatisme et notamment dans la prise en charge de l'ESA et de l'ESPT. Ce sont des thérapies brèves développées à partir des années 1950 dans les pays anglo-saxons et développées en France depuis les années 1970.

Elles sont efficaces dans la gestion de nombreux troubles psychiatriques comme les troubles anxieux (phobies, troubles obsessionnels compulsifs, ESPT), les troubles de l'humeur, la schizophrénie ... et peuvent être réalisées par des psychiatres, médecins, psychologues,

infirmiers, orthophonistes, psychomotriciens ou éducateurs spécialisés qui suivent une formation universitaire spécifique.

Ces psychothérapies sont fondées sur les liens entre le comportement, les pensées et les émotions d'une personne. Ainsi, l'objectif des TCC sera d'aider le patient à comprendre et à adapter les schémas et processus cognitifs négatifs mis en œuvre afin d'agir sur les émotions et comportements qui en découlent.

Une analyse fonctionnelle permet au patient et à son thérapeute de déterminer les modifications émotionnelles et comportementales lorsque le patient est exposé à un stimulus négatif. En identifiant les attitudes néfastes du patient, le thérapeute peut lui proposer des outils et des techniques variées et personnalisées et fixer avec lui les objectifs à atteindre afin d'améliorer sa qualité de vie. Les séances peuvent durer jusqu'à une heure et suivent un plan préalablement défini par le sujet et le thérapeute conjointement.

Par exemple des exercices seront mis en place, chacun spécifique de chaque trouble :

- Des exercices comportementaux qui permettent l'apprentissage de comportements nouveaux et adaptés
- Des exercices cognitifs qui apprennent au patient à modifier ses pensées irréalistes et d'acquérir des façons de penser adaptées.
- Des exercices émotionnels grâce auxquels le patient prend conscience des différentes émotions qui le régissent pour apprendre à les contrôler.
- Des exercices corporels pour aider à la détente physique et psychologique du patient.

Les techniques permettant la réalisation de ces exercices sont par exemple l'exposition directe ou indirecte aux stimuli anxiogènes et à l'évènement traumatisant, les jeux de rôles, la relaxation...

Les progrès du patient suite aux séances seront évalués en permanence afin de remodeler le contenu de chaque séance pour faire face aux difficultés possibles rencontrées et avoir une thérapie toujours personnalisée à l'instant présent.

Ces thérapies reposent donc sur l'engagement du patient et à une relation thérapeute-patient de confiance.

Dans le cadre de l'ESPT, bien que les TCC soient le traitement le plus recommandé, il existe très peu d'études sur les changements cérébraux associés à cette psychothérapie.

Une étude portant sur des sujets souffrant d'anxiété montre qu'après une prise en charge par TCC la diminution des symptômes s'accompagne d'une diminution du volume et d'une baisse d'activation de l'amygdale [79]. Cependant, il est difficile de transposer ces résultats à l'ESPT bien qu'il existe des ressemblances entre les deux pathologies.

Une étude de Bryant *et al.* (2008) [80], réalisée chez les sujets avec ESPT montre que la moitié des sujets n'ont pas été répondeurs à ces TCC et que ces sujets se caractérisent par une activation plus importante de l'amygdale et du cortex cingulaire suite à un stimulus négatif. Une réponse amygdalienne excessive face à ces stimuli négatifs pendant une TCC limiterait donc le succès de ces thérapies.

2. L'EMDR

Cette technique a été découverte et développée à la fin des années 1980 par Françoise Shapiro, psychologue américaine et a rapidement démontré son efficacité. Elle utilise une stimulation sensorielle par les mouvements oculaires, par stimuli auditifs ou tactiles.

L'EMDR est une technique psychothérapeutique utilisée pour traiter les symptômes de l'ESPT ainsi que la plupart des problématiques névrotiques (phobies, troubles anxieux), des troubles des conduites (tentatives de suicide à répétition, auteur d'agressions sexuelles) mais aussi certaines pathologies addictives (alcoolisme, troubles des conduites alimentaires). Elle peut être utilisée à tout âge de la vie et n'est pas recommandée chez les femmes enceintes ou chez les personnes avec pathologie psychotique. Elle peut être pratiquée par les psychiatres ou psychologues ayant suivi une formation spécifique.

Proposé par Françoise Shapiro quelques années après sa découverte, le modèle de Traitement Adaptatif de l'Information (TAI) est la base de l'approche EMDR. Ce modèle soutient qu'en temps normal, le traitement des souvenirs et la résolution des traumatismes se fait spontanément, l'organisme ayant en lui-même les éléments nécessaires à sa guérison. Cependant, lors de la survenue d'un évènement traumatique fort ou répété on peut observer chez le sujet une interruption de ce système de TAI. Cela entraîne alors un non-traitement de l'information et son enregistrement de manière dysfonctionnelle de la manière exacte dont elle fut perçue lors de l'évènement avec les informations sensorielles, les pensées, les sensations et émotions présentes à ce moment précis. L'EMDR permet de remettre en route ce TAI avec un processus de transformation des souvenirs pour que ceux-ci soient stockés de manière adaptée [81].

- **Déroulement d'une séance** [1]

L'EMDR est basé sur un protocole standard très structuré. Au cours de chaque séance, qui peut durer jusque deux heures, ce protocole se déroule en huit phases :

- Phase 1 : Anamnèse
- Phase 2 : Préparation
- Phase 3 : Évaluation
- Phase 4 ; Désensibilisation
- Phase 5 : Installation
- Phase 6 : Scanner Corporel
- Phase 7 : Clôture
- Phase 8 : Réévaluation

La **phase 1** du protocole consiste à recueillir les données sur le patient et à établir le début d'une relation thérapeutique. Le thérapeute élabore un plan de ciblage avec la problématique du

patient, les cognitions positives et négatives associées, l'évènement traumatique, les déclencheurs de reviviscences et le futur souhaité par le patient.

Pendant la **phase 2**, le thérapeute doit « stabiliser » le patient avant de commencer le retraitement des souvenirs traumatiques. C'est alors un travail de psychoéducation pour le thérapeute sur les conséquences du traumatisme et sur la technique qui est proposée pour les traiter. Ainsi, le patient et le thérapeute échangent et décident d'un signal d'arrêt que le patient peut utiliser quand nécessaire.

Lors de la **phase 3**, on demande au patient de parler du souvenir traumatique et de se focaliser sur l'image la plus difficile de cet évènement pour ensuite donner les cognitions positives et négatives associées à cette image et les quantifier. La validité de la cognition positive (VoC) est mesurée par le patient sur une échelle allant de 1 à 7 (1 étant « tout à fait faux » et 7 « tout à fait vrai »). La cognition négative est évaluée par l'échelle des unités subjectives de perturbations (SUD) allant de 0 (aucune perturbation) à 10 (le plus haut niveau de perturbation). Les phases suivantes ont pour base l'hypothèse de TAI et le souvenir est retraité à l'aide des stimulations bilatérales alternées (SBA).

La **phase 4** de désensibilisation a pour objectif le retraitement des souvenirs traumatiques jusqu'à ce que les cognitions négatives soient nulles (SUD = 0). Cette désensibilisation est obtenue par des SBA qui sont classiquement des mouvements oculaires de balayage réalisées par séries de 20 à 30 secondes le plus rapidement possible pour le patient. D'autres stimuli peuvent être utilisés (tapotements sur les mains, stimuli sonores ou vibratoires ...) l'important étant que les stimulations soient bilatérales et alternées. Après chaque série de stimulation, le patient est encouragé à verbaliser ce qu'il ressent sans interprétation.

La **phase 5** d'installation, avec SBA, permet d'augmenter les connexions aux réseaux cognitifs positifs. L'objectif est d'obtenir la cognition positive maximale (VoC = 7).

La **phase 6** de scanner corporel permet le retraitement de tout le souvenir traumatique. Le patient entre deux séries de stimulations bilatérales alternées doit passer mentalement en revue son corps en entier et dire à quel endroit il ressent quelque chose. Le but est que progressivement, les sentiments douloureux et les tensions laissent place à des sentiments plus positifs de détente.

Pendant la **phase 7** de clôture, le patient commence à ressentir la fatigue de la séance avec une transition nécessaire avant la fin de la séance.

La **dernière phase** de réévaluation permet d'évaluer les résultats de la séance précédente en discutant avec le patient des changements observés depuis la dernière séance.

Afin qu'une séance soit complète, le sujet doit avoir un bon scanner corporel, VoC = 7 et SUD = 0. Plusieurs peuvent être nécessaires pour traiter la même image selon l'évolution du patient.

- **Les mécanismes de l'EMDR**

Lors des séances, le sujet fait appel à ses souvenirs stockés dans la mémoire à long terme et les faire revenir dans la mémoire à court terme (de travail) en les évoquant et en se concentrant dessus. Lors du rappel du souvenir conjugué aux SBA, la mémoire de travail se sature et le souvenir perd de sa cognition émotionnelle négative. Le souvenir est alors reconsolidé avec cette empreinte cognitive diminuée [81].

Tout comme pour les TCC, les mécanismes neurobiologiques liés à l'EMDR ne sont pas encore totalement découverts.

Des études proposent notamment que les stimulations bilatérales activent le système cholinergique ce qui améliorerait la transmission d'information du cortex à l'hippocampe, et donc inhiberait le système sympathique [82].

3. Autres techniques

a. La thérapie psychodynamique

Contrairement aux autres psychothérapies vues précédemment, la thérapie psychodynamique ne se focalise pas sur les symptômes du patient mais a plutôt pour but de modifier les différents rapports que le patient entretient avec son traumatisme.

Les objectifs diffèrent en fonction du nombre de séances : les psychothérapies brèves utilisent un débriefing avec bénéfice thérapeutique rapide sur les symptômes en seulement quelques séances rapprochées. Les thérapies longues parcourent l'histoire entière du sujet et l'éloignent progressivement du traumatisme, le patient se désinvestit ainsi des symptômes en apprenant plus de sa propre histoire [83].

En neuroimagerie, il a été montré chez des patients dépressifs qu'en leur rappelant des phrases prononcées par les sujets eux-mêmes lors des séances à caractère émotionnel, il existe une forte activation de l'amygdale et du cortex au début du traitement. Après le traitement et la réduction des symptômes, on note une baisse d'activité de l'amygdale et du cortex avec ces mêmes phrases émotionnelles. Cela indique donc que plus l'activation des structures se normalise, moins les symptômes sont présents [84].

Par ailleurs, une étude récente comparant les TCC et la thérapie psychodynamique montre que chez les patients avec un ESPT, les résultats sur les symptômes ont des effets durables similaires quelle que soit la technique psychothérapeutique utilisée [85].

b. L'hypnose

Il existe différentes techniques d'hypnose, l'objectif étant pour toutes d'obtenir chez un patient un état modifié de conscience, leurs différences résidant dans les manières d'arriver à cet état et dans l'objectif de la séance notamment.

Lorsqu'un patient est dans un état de conscience modifié il existe deux niveaux en hypnose [86] :

- La phase de dissociation qui permet au patient de se déconnecter de tout ce qui l'entoure.
- La phase somnambulique pendant laquelle le patient réagit au thérapeute sans le savoir et subit une amnésie au réveil.

Ainsi, l'état de conscience modifié peut s'avérer similaire aux symptômes ressentis par certains patients avec ESPT et notamment la dissociation avec comme similarités l'altération des perceptions et des fonctions classiques d'intégration des souvenirs, de l'identité et de la conscience. Ces similarités rendent les patients avec ESPT plus facilement hypnotisables et la dissociation créée par l'hypnose permet de supprimer la dissociation créée par le traumatisme et donc diminue des symptômes qui en découlent [86].

L'abord lors de la prise en charge d'un patient avec un ESPT en hypnose est spécifique : l'objectif est de permettre au patient de récupérer les souvenirs traumatiques mais en structurant les émotions et réactions qui en découlent. Le but est également d'accompagner le patient pour qu'il puisse contrôler son état mental et ses sentiments de vulnérabilité [87].

L'hypnose peut donc être bénéfique pour le patient souffrant d'ESPT notamment lorsque cette technique est associée à d'autres psychothérapies (EMDR, TCC) ce qui permet une efficacité encore plus grande de ces techniques [87].

c. Techniques alternatives

Il existe des techniques alternatives qui permettent de créer un parcours de soin chez le patient en les intégrant dans une prise en charge plus classique. Ces techniques ne permettent pas à elles seules une amélioration significative des troubles mais associées à d'autres techniques elles aident à l'amélioration des troubles.

- **La méditation-pleine conscience**

Cette technique repose sur une habilité naturelle de chaque individu et se définit par l'aptitude d'attention sur une expérience moment après moment sans jugement. Ces techniques sont basées sur un entraînement de l'esprit à focaliser son attention sur la respiration, son corps, un

objet en se concentrant sur ses sensations et en ne laissant pas des pensées parasites distraire le sujet et perturber le processus [1].

Cette méthode, proposée également dans les hôpitaux pour la prise en charge des malades chroniques, permettrait aux sujets d'avoir une meilleure capacité d'adaptation face à un stress et une protection face aux effets du stress sur la santé.

Plusieurs études sur des patients avec un ESPT ont des résultats globaux en faveur d'une amélioration clinique de taille modeste des symptômes [88].

- **Le yoga**

Le yoga est une discipline ancestrale indienne aussi bien du corps que de l'esprit et qui emploie différentes techniques comme des postures physiques, respiratoires, de la méditation et de la relaxation profonde.

De plus en plus pratiqué et notamment dans les pays occidentaux, le yoga a pour bénéfices une amélioration physique (force, souplesse) mais aussi mentale en réduisant le stress et l'anxiété. Ainsi, le yoga peut être pratiqué par toute personne avec des troubles psychiatriques et notamment les patients souffrant d'ESPT.

Une méta-analyse des différentes études portant sur la pratique du yoga chez les patients avec un ESPT montre que les effets seuls de la pratique font apparaître une amélioration faible des symptômes de l'ESPT [89].

- **Thérapie par Exposition à la Réalité Virtuelle (TERV)**

Comme vu plus tôt, une des caractéristiques des thérapies cognitivo-comportementales est l'exposition directe des sujets à des stimuli rappelant l'évènement traumatisant, pourtant cette exposition pose certains problèmes : elle est parfois redoutée par les patients ou bien certains détails ne peuvent pas être reproduits.

Dans ce contexte, des chercheurs ont décidé d'utiliser la réalité virtuelle dans un but psychothérapeutique et ont désigné la procédure sous le nom de Thérapie par Exposition à la Réalité Virtuelle.

Cette technique contribue, tout comme les TCC, à l'extinction de l'angoisse chez les patients mais dans un environnement qui sera plus souple et contrôlable que la réalité. Tout type de situation peut être représenté avec la réalité virtuelle et on peut modifier aussi bien les environnements que les personnages interagissant avec le sujet [1].

De nombreuses études ont ainsi montré que la thérapie par exposition à la réalité virtuelle dans la prise en charge des différents troubles anxieux (phobies, ESPT) est au moins aussi efficace que les TCC classiques [90].

B. La prise en charge pharmacologique

Nous avons vu que l'ESPT entraîne de multiples changements neurologiques chez un patient modifiant les structures cérébrales et des voies de signalisation. Ainsi, de nombreuses études utilisent des traitements pharmacologiques pour traiter ce trouble.

Pourtant en France, deux molécules seulement possèdent l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour ce trouble et la recommandation de l'HAS [77] : la paroxétine et la sertraline qui font partie des antidépresseurs de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). D'autres antidépresseurs sont cités en seconde intention en cas d'échec de traitement par ces molécules : les autres ISRS ou les antidépresseurs tricycliques.

Il existe cependant de nombreuses perspectives de traitement à prendre en compte dans le traitement de ce trouble et nous étudierons ici de façon non exhaustive les principales familles et molécules pharmacologiques ayant un intérêt pour la guérison des patients traumatisés. Nous nous intéresserons également à l'utilisation du propranolol, objet de nombreux travaux prometteurs, dans la prise en charge de l'ESPT.

1. Les antidépresseurs

Cette classe pharmacologique est principalement indiquée dans le cas de dépression ou de syndromes dépressifs majeurs. Il existe un délai d'action long de deux à trois semaines et la durée de traitement est en général de minimum 6 mois et il devra être arrêté progressivement sous peine d'un risque d'effet rebond.

Nous avons vu auparavant que des symptômes de l'ESPT s'apparentent à des dysfonctionnements du système sérotoninergique associés à des humeurs dépressives, des pensées suicidaires ou encore des crises de panique, l'utilisation de cette classe en traitement est donc particulièrement pertinente.

a. Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)

Parmi les ISRS qui sont les antidépresseurs les plus largement utilisés pour les ESPT seules la paroxétine et la sertraline possèdent l'AMM pour sa prise en charge médicamenteuse.

Les ISRS bloquent la recapture de la sérotonine en inhibant les transporteurs de la recapture de la sérotonine dans le neurone présynaptique. Cela induit une augmentation des concentrations de sérotonine au niveau synaptique et également une sur-activation des autorécepteurs présents sur les neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé. Leur activation freine l'activité électrique puis la synthèse et la libération de sérotonine. Ce phénomène explique l'absence d'efficacité dans les premiers jours du traitement. Par la suite, une désensibilisation fonctionnelle progressive des autorécepteurs est observée quand le traitement est pris

chroniquement. Cela entraîne une levée progressive de l'inhibition neuronale sur la synthèse et la libération de sérotonine ce qui permet l'obtention d'une réponse de type antidépressive [48].

Un des avantages de l'utilisation des ISRS est le peu d'effets indésirables rapportés, on relèvera de façon fréquente des troubles digestifs (nausées, vomissements), une possible exacerbation de l'anxiété et un risque suicidaire notamment en début de traitement et un risque de syndrome sérotoninergique (hyperthermie, sueurs, diarrhées, troubles cardiaques, confusion, coma) lors de surdosage ou d'interactions médicamenteuses.

Leur risque d'interactions médicamenteuses est également peu fréquent et on relèvera principalement une contre-indication avec les Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase (IMAO) ce qui entraîne un fort risque de syndrome sérotoninergique.

De nombreuses études ont été menées sur l'utilisation des ISRS chez les patients avec un ESPT et principalement sur la paroxétine, la sertraline et la fluoxétine. La comparaison de l'efficacité de ces molécules afin de réduire les symptômes du trouble montre une plus grande efficacité de la paroxétine puis de la sertraline.

- ***Paroxétine (Deroxat®, Divarius®)***

La paroxétine a été la première molécule à avoir l'AMM pour le traitement de l'ESPT en France. De nombreuses études ont montré une efficacité significative de la molécule notamment deux études témoins randomisées d'une durée de 12 semaines sur un total de 858 patients souffrant d'un ESPT chronique [91][92]. Ces études ont montré que l'utilisation seule de la paroxétine était associée à une amélioration des symptômes de l'ESPT et également des symptômes dépressifs.

- ***Sertraline***

De nombreuses études existent également pour montrer l'efficacité de la sertraline. Deux études témoins en double insu de 12 semaines incluant 187 et 208 patients avec ESPT montrent une amélioration significative des symptômes d'évitement et d'hyperéveil par rapport au placebo [93], [94].

De plus, il a été démontré que lorsque la sertraline est prise au long cours (période de 40 semaines) le taux de rechute est plus faible que chez les patients qui arrêtent le traitement plus tôt (12 semaines) montrant une efficacité au long cours de la molécule [94].

- ***Autres molécules :***

D'autres études ont montré une amélioration des symptômes de l'ESPT notamment la fluoxétine, le citalopram ou encore la fluvoxamine [95].

b. Les antidépresseurs tricycliques

Leur mécanisme d'action est l'inhibition de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine afin d'augmenter la concentration synaptique de ces neurotransmetteurs de façon plus ou moins sélective en fonction de la molécule utilisée.

Ils bloquent également les récepteurs histaminiques H1, muscariniques M1 et adrénergiques alpha 1 ce qui entraîne de nombreux effets indésirables.

Ils sont contre-indiqués avec l'utilisation d'IMAO et chez les patients avec glaucome par fermeture de l'angle et adénome prostatique, troubles sévères de la conduction cardiaque. De nombreuses autres interactions médicamenteuses sont présentes lors d'association avec cette famille.

Dans le cadre du traitement de l'ESPT, les études montrent une amélioration de certains symptômes des patients et plus particulièrement une diminution des troubles du sommeil et de l'anxiété tandis que les symptômes spécifiques de l'ESPT comme les reviviscences ne sont pas modifiés. Ces améliorations ont été démontrées avec l'imipramine, l'amitriptyline et la clomipramine mais pas avec la désipramine [96].

Par ailleurs, l'amélioration clinique sous antidépresseurs tricycliques semble plus forte si la symptomatologie des patients est moins sévère, si l'évènement traumatique est moins intense et si le patient n'est pas sujet aux attaques de panique [96].

c. Les IMAO

En inhibant la mono amine oxydase, ces molécules inhibent la dégradation de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine et potentialisent les neurotransmissions correspondantes.

La MOA-A dégrade préférentiellement la noradrénaline et la sérotonine et dans une moindre mesure la dopamine, alors que la MAO-B dégrade préférentiellement la dopamine.

Il existe des molécules qui inhibent les mono-amines oxydases de manière :

- Irréversible c'est-à-dire que les neuromédiateurs ne peuvent pas être dégradés ce qui entraîne de nombreux effets indésirables (syndrome sérotoninergique, crises hypertensives, hémorragies cérébrales) et de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires (aliments avec tyramine et tryptophane)
- Ou réversible avec une dégradation qui n'est pas totalement bloquée et les neuromédiateurs pourront être en partie métabolisés. Les effets indésirables sont moins nombreux (insomnies, vertiges, céphalées) ainsi que les interactions médicamenteuses (autres antidépresseurs, sympathomimétiques).

La phénelzine, un IMAO irréversible non commercialisé en France, indiquée dans d'autres pays dans le traitement des dépressions atypiques résistantes a montré une efficacité notamment sur les symptômes de type intrusifs chez les patients avec ESPT [96].

De manière générale, l'utilisation des IMAO irréversibles est assez limitée, du fait de nombreuses interactions et des règles diététiques strictes. On préférera alors l'utilisation d'IMAO réversibles.

La moclobémide, un IMAO-A réversible, montre notamment une efficacité sur les symptômes dépressifs et anxieux mais aussi sur des symptômes spécifiques de l'ESPT (reviviscences, hypervigilance, conduites d'évitements). Cette molécule est donc une alternative de choix aux ISRS dans le traitement de l'ESPT [97].

d. Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (ISRSN)

Ce sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, dépourvus d'affinité pour les récepteurs muscariniques, adrénergiques et histaminiques contrairement aux antidépresseurs tricycliques.

Les effets indésirables sont donc faibles et similaires à ceux des ISRS, l'action sur le système noradrénergique pouvant par ailleurs augmenter la fréquence cardiaque et entraîner une hypertension chez les patients de manière fréquente.

La molécule la plus utilisée et celle qui a fait l'objet de plus de recherche est la venlafaxine (EFFEXOR®). Une étude montre notamment que l'utilisation de la venlafaxine fait apparaître une amélioration des symptômes de l'ESPT notamment les reviviscences et les évitements mais un manque d'amélioration dans les symptômes d'hyper-éveil [98].

Une étude comparant l'utilisation de la venlafaxine à la sertraline et à un placebo a montré une amélioration des symptômes de l'ESPT équivalente entre la venlafaxine et la sertraline [99].

La venlafaxine est donc tout aussi recommandée pour le traitement des ESPT que les ISRS [100].

2. Les neuroleptiques

Les neuroleptiques (ou antipsychotiques) sont principalement utilisés pour le traitement des psychoses.

D'après Delay et Deniker, un neuroleptique est une substance qui entraîne :

- Une indifférence affective
- Une diminution de l'agressivité et de l'agitation
- Une diminution ou disparition des hallucinations
- Des effets neurologiques ou neurovégétatifs.

Il existe deux types de neuroleptiques :

- Les neuroleptiques « classiques » de 1^{ère} génération, antagonistes des récepteurs D2 dopaminergiques, avec de nombreux effets indésirables.
- Les neuroleptiques « atypiques » de 2^{ème} génération, antagonistes des récepteurs D2 dopaminergiques et des récepteurs 5HT2 sérotoninergiques, avec des effets indésirables moindres.

Dans le cadre du traitement de l'ESPT, nous nous intéresserons principalement aux neuroleptiques de 2^{ème} génération.

Ce sont des neuroleptiques antagonistes mixtes de la sérotonine (récepteurs 5HT2A) et de la dopamine (récepteurs D2). Ils traitent les symptômes psychotiques en bloquant les récepteurs D2 mais contrairement aux neuroleptiques de 1^{ère} génération ce blocage entraîne moins d'effets extrapyramidaux mais également une efficacité sur la diminution des symptômes négatifs des psychoses (manque d'énergie, de motivation, retrait social ...).

Ces actions dépendent de l'importance du rétrocontrôle 5HT2A sur les différentes voies dopaminergiques centrales :

- Dans la voie mésocorticale on observe un effet 5HT2A puissant qui entraîne une augmentation du taux de dopamine dans cette zone et donc un effet thérapeutique sur les symptômes négatifs
- Dans la voie mésolimbique, l'effet 5HT2A est faible, entraînant un blocage des récepteurs D2 et donc un effet thérapeutique sur les symptômes positifs des psychoses.

Ainsi, les neuroleptiques de 2^{ème} génération permettent une double action sur la transmission dopaminergique : un effet pré-synaptique de libération de dopamine notamment dans la voie mésocorticale et un effet post-synaptique d'inhibition de la fixation de la dopamine sur les récepteurs D2.

Plusieurs études ont montré l'efficacité de cette classe médicamenteuse notamment chez des patients avec ESPT et présentant des troubles de la personnalité, une agressivité ou des patients avec de nombreux flash-back [96].

Une étude utilisant plusieurs neuroleptiques a démontré que de manière générale les neuroleptiques ont des effets très positifs sur les reviviscences après 6 semaines de traitement. De plus cette étude montre que l'olanzapine et la rispéridone diminuent les symptômes de l'ESPT contrairement à d'autres neuroleptiques (quetiapine et fluphenazine) [101].

Différentes études montrent notamment des améliorations des troubles du sommeil sous rispéridone, thioridazine et propéricizine [96].

Certains auteurs considèrent qu'il existe un lien étroit entre le trouble psychotique et l'ESPT. Le vécu traumatogène pourrait entraîner chez certains individus en plus de l'ESPT des troubles psychotiques (paranoïa, hallucinations), ce qui pourrait expliquer les résultats positifs de l'utilisation de cette classe médicamenteuse chez les patients avec ESPT [102].

Les neuroleptiques lèveraient donc la comorbidité psychotique en réduisant l'activité dopaminergique dont nous avons vu plus tôt qu'elle était augmentée dans le cadre d'un ESPT.

En pratique, les neuroleptiques sont utilisés en seconde ligne après les antidépresseurs et les molécules les plus prescrites sont la rispéridone (RISPERDAL®) et l'olanzapine (ZYPREXA®) [100].

3. Les antiépileptiques

Ils regroupent plusieurs médicaments qui diffèrent selon leur mode d'action mais qui ont tous pour but la réduction des crises épileptiques.

Dans le cas de l'ESPT, nous nous intéresserons particulièrement aux molécules de cette famille qui agissent en modulant les voies GABAergiques et glutamatergiques. En effet, nous avons vu plus tôt le rôle prédominant dans l'ESPT de ces deux voies.

Plusieurs molécules antiépileptiques ont montré lors de leur utilisation une diminution des symptômes de l'ESPT.

La lamotrigine (LAMICTAL®) a montré des effets positifs sur les symptômes de reviviscences notamment sur les intrusions, ainsi que sur les symptômes d'évitement [103]. L'utilisation du valproate a montré une diminution des images intrusives, de l'anxiété et de l'hypervigilance [96]. La gabapentine (NEURONTIN®), prescrit seul ou en association avec des ISRS, a montré des résultats positifs à la fois sur les symptômes de l'ESPT mais également sur le sommeil ou l'irritabilité [24].

Leur mécanisme d'action dans le cadre de l'ESPT est encore assez mal connu, et bien que les effets sur cette pathologie soient positifs, ces molécules sont très peu utilisées couramment pour son traitement.

4. La prazosine (MINIPRESS®)

La prazosine est un antagoniste des récepteurs alpha1 adrénergiques, utilisée actuellement dans le traitement de l'hypertension artérielle.

Récemment, elle a été utilisée chez les patients avec ESPT principalement dans le traitement des troubles du sommeil, de nombreuses études montrant son intérêt dans ce contexte. En effet, elle réduit les réponses cérébrales noradrénergiques lors du stress sans exercer d'action sédatrice ce qui améliore considérablement la qualité du sommeil et notamment la survenue des cauchemars [104].

Par ailleurs, la prazosine a également montré son efficacité dans la réduction de la majorité des symptômes des personnes atteintes d'ESPT, la restauration du sommeil paradoxal pouvant entraîner une extinction de la mémoire traumatique et donc des symptômes de l'ESPT mais ces mécanismes n'ont pas encore été prouvés actuellement [1].

Pour cette utilisation les posologies efficaces sont plus faibles que pour le traitement de l'hypertension artérielle (maximum 10mg/jour) ce qui n'entraîne pas d'effet indésirable de type baisse de tension artérielle dans la prise en charge de l'ESPT. Elle a l'avantage de ne pas présenter d'effet d'accoutumance contrairement aux autres molécules plus classiquement utilisées vues auparavant.

5. Les dérivés amphétaminiques

Ce sont des substances stimulantes qui dérivent de l'amphétamine. Les dérivés amphétaminiques activent les voies dopaminergiques et noradrénergiques, selon les molécules soit en favorisant la libération de dopamine soit en inhibant sa recapture [1].

Les amphétamines présentent des effets stimulants notamment une augmentation de la confiance en soi, un accroissement de la faculté de concentration et de la capacité de travail, une atténuation des sensations de fatigue, un effet anorexigène. Sur le plan somatique, les amphétamines entraînent une accélération du rythme cardiaque, une hypertension artérielle, des troubles du rythme et également une accélération du rythme respiratoire.

La MDMA (3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine), aussi appelée ecstasy, est une molécule faisant partie de la famille des amphétamines ayant montré son efficacité dans le traitement de ce trouble. La MDMA a une action différente de celle des amphétamines classiques. Elle agirait en inhibant les transporteurs de la recapture de la dopamine et de la sérotonine ce qui entraîne une augmentation immédiate et transitoire de dopamine et de sérotonine dans les fentes synaptiques et par la suite une hyperactivation des récepteurs correspondants.

Dans le cadre du traitement de l'ESPT, la MDMA est surtout considérée pour sa capacité à potentialiser l'extinction de la peur, bien que les mécanismes engagés ne soient pas encore complètement expliqués [105].

Une étude récente [106] sur 28 patients a démontré l'efficacité de cette drogue en l'administrant chez ces patients divisés en 3 groupes recevant 3 doses différentes (40, 100 et 125mg) juste avant une séance de psychothérapie. Les candidats souffraient d'ESPT depuis au moins 6 mois et avaient déjà suivi une psychothérapie ou une pharmacothérapie sans succès. Les symptômes pris en compte étaient la dissociation, les symptômes dépressifs et la qualité du sommeil. Il a ainsi été montré que chez les patients recevant la plus forte dose, la diminution des symptômes étaient plus importante que pour les doses minimales, et la diminution de ces symptômes a été observée jusqu'à un an après la fin du traitement. Une plus grande étude est en cours afin de démontrer l'efficacité de ce traitement dans le but que la MDMA puisse devenir une option de traitement pour les personnes avec un ESPT.

Par ailleurs, une étude de cas porte sur une unique patiente américaine souffrant d'un ESPT depuis deux ans sans amélioration positive significative suite à une psychothérapie et à la prise de fluoxétine. Suite à un traitement par diethylpropion (aussi appelé amfépramone), un dérivé amphétaminique utilisé principalement pour ses propriétés anorexigènes aux États-Unis et non

commercialisé en France, une amélioration des symptômes est survenue conduisant à la disparition totale de l'ESPT chez cette patiente [107].

6. Les cannabinoïdes

Ils sont issus du cannabis et correspondent à différentes substances trouvées dans cette plante. Dans le cadre de l'ESPT, les cannabinoïdes sont principalement étudiés pour leurs effets agonistes sur leurs récepteurs CB1, très présents au niveau des structures du système limbique (hippocampe, amygdale).

En se fixant sur ces récepteurs CB1, des endocannabinoïdes comme l'anandamide et le 2-arachidonoyglycerol, inhibent différents canaux calciques et modulent certains canaux potassiques présents sur les corps cellulaires et les prolongements axonaux [108]. Cela entraîne alors une réduction de la libération des neurotransmetteurs et notamment de la noradrénaline [1].

Un essai clinique portant sur 104 hommes avec des troubles mentaux divers dont l'ESPT, a ainsi montré qu'un cannabinoïde, la nabilone, améliore significativement divers symptômes psychiatriques dont ceux de l'ESPT, principalement une amélioration de la qualité du sommeil et diminuent la survenue des cauchemars [109].

7. La kétamine

Cette molécule est un antagoniste des récepteurs NMDA du glutamate dont nous avons vu le rôle prépondérant dans la mémoire. La kétamine est utilisée comme anesthésique.

Plusieurs études ont montré l'efficacité de la kétamine sur les symptômes de l'ESPT et notamment des études sur animaux. Un essai clinique en double aveugle et randomisé portant sur 41 patients atteints d'ESPT et plusieurs rapports de cas ont tous montré une disparition presque totale des manifestations de l'ESPT au court terme [110]. Malheureusement ces améliorations cliniques ne sont que transitoires et durent seulement une à deux semaines. Avec plus d'investigations, la kétamine pourrait donc s'avérer être un traitement efficace pour le traitement de l'ESPT.

Les dérivés amphétaminiques, les cannabinoïdes et les kétamines sont toutes des molécules dont l'usage a été détourné et sont parfois utilisés comme substances d'abus. Toutefois, il est important de préciser que l'usage de ces substances peut provoquer une dépendance chez les patients d'autant plus que les patients avec ESPT sont plus facilement sujets à ce type d'addiction. Leur utilisation est donc controversée dans le cadre du traitement de l'ESPT et nécessite, si utilisation, une forte surveillance médicale.

8. Le cas des benzodiazépines

Les benzodiazépines sont des agonistes allostériques du récepteur GABA-A ce qui leur confère des propriétés anxiolytiques mais également anticonvulsivantes, sédatives et myorelaxantes.

Les benzodiazépines semblaient une classe thérapeutique adaptée à la prise en charge des troubles anxieux de l'ESPT. Pourtant, elles ne sont pas recommandées dans la prise en charge du trouble pour plusieurs raisons [111] :

- Les benzodiazépines n'ont pas montré une amélioration des symptômes suffisante pour les préconiser dans la prise en charge de l'ESPT.
- L'usage des benzodiazépines présente sur le long terme un risque important de dépendance alors que nous avons vu plus tôt que les patients avec ESPT sont plus facilement sujets aux addictions.
- Récemment, des études ont émis la possibilité que les benzodiazépines pourraient favoriser le maintien de la mémoire traumatique.
- Prescrites juste après l'évènement traumatique, les benzodiazépines pourraient augmenter le risque de développer un ESPT.

Ainsi, il faudra éviter la prescription de benzodiazépines dans le cadre du traitement de l'état de stress post-traumatique, que cela soit immédiatement après l'évènement traumatique ou plus tard quand le trouble est installé.

C. Le propranolol : molécule espoir dans le traitement de l'ESPT

De par son action sur le système noradrénergique qui est central dans la survenue de l'ESPT, le propranolol fait depuis les années 1990 l'objet d'étude pour le traitement de ce trouble aussi bien en prévention qu'en traitement d'un ESPT installé.

1. Le propranolol

Le propranolol fait partie de la famille des β -bloquants dont le mécanisme est l'antagonisme compétitif des récepteurs β_1 et β_2 adrénergiques.

Le propranolol est non cardiosélectif c'est-à-dire qu'il peut se fixer aussi bien aux récepteurs β_1 -adrénergiques qui sont situés dans le cortex, les noyaux cérébelleux et le tronc cérébral qu'aux récepteurs β_2 adrénergiques situés dans le cortex et l'hippocampe.

Après administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales du propranolol sont atteintes en 1 à 2 heures chez les patients à jeun. Son élimination est hépatique avec une demi-vie d'élimination de 2 à 6 heures.

Contrairement aux autres β -bloquants, le propranolol est hautement lipophile ce qui lui permet de traverser facilement la barrière hémato-encéphalique et d'avoir une action centrale ce qui explique son utilisation dans le cadre de l'ESPT.

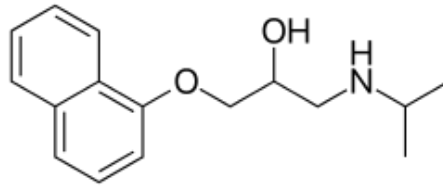


Figure 12 Le propranolol

D'après le résumé des caractéristiques du produit [112], ses **principales indications** sont d'ordre cardiaque : traitement de l'hypertension artérielle, prophylaxie des crises d'angor d'effort, traitement après infarctus du myocarde, traitement de certains troubles du rythme, traitement des manifestations cardio-vasculaire des hyperthyroïdies, traitement des signes fonctionnels de la cardiomyopathie obstructive, des tachycardies ou palpitations. Il est également indiqué dans le traitement de fond de la migraine et des algies de la face, et en prévention des hémorragies digestives par rupture de varices œsophagiennes.

Il est **contre-indiqué** chez les patients avec insuffisance cardiaque non contrôlée, maladie du sinus/bloc sino-auriculaire, antécédents de bronchospasme, bronchopneumopathie chronique obstructive ou asthme bronchique, acidose métabolique, bradycardie, hypotension artérielle sévère, d'angor de Prinzmetal ...

Les **associations médicamenteuses** non recommandées avec le propranolol sont les antagonistes calciques, les bronchodilatateurs β agonistes, les barbituriques, la warfarine, les IMAO ...

Il sera nécessaire avec ce médicament pour les patients diabétiques de surveiller leur glycémie avec plus d'attention, le propranolol cachant les symptômes de l'hypoglycémie. Par ailleurs, ce médicament est déconseillé en cas d'allaitement.

Les **effets indésirables** les plus fréquents sont les troubles du sommeil, bradycardie, extrémités froides, la survenue d'un syndrome de Raynaud, un essoufflement, une fatigue à l'instauration du traitement.

[2. Mécanisme d'action du propranolol sur la mémoire](#)

Nous avons vu auparavant que lors d'un stress, le système nerveux autonome sympathique est activé et libère des catécholamines et que la noradrénaline a un rôle important dans la consolidation de la mémoire et dans la modulation de la potentialisation à long terme.

De plus, des travaux ont montré que lors de la consolidation ou de la reconsolidation d'un souvenir, des catécholamines sont relarguées en quantité importante durant quelques heures.

Cette hyperadrénergisme suite à un traumatisme contribue donc à l'augmentation de la consolidation de ce souvenir et donc augmente la probabilité de la constitution future de troubles post-traumatiques [24].

Le propranolol agit au niveau des récepteurs β adrénergiques, site de fixation des catécholamines (adrénaline, noradrénaline). Ces récepteurs sont couplés aux protéines G liées à l'activation d'adényl cyclase. Lors de la fixation à ces récepteurs, le propranolol qui est un antagoniste de ceux-ci, entre en compétition avec la noradrénaline et au niveau synaptique empêche l'adényl cyclase de déclencher la cascade moléculaire qui entraîne la production des protéines nécessaire à la consolidation et la reconsolidation du souvenir dans la mémoire à long terme notamment au niveau de l'amygdale.

Ainsi, plusieurs études ont montré que si on inhibe l'action des catécholamines en injectant du propranolol au moment d'une réexposition à un stress, le souvenir reste intact mais c'est sa connotation émotionnelle qui devient moins intense sans en perturber la composante cognitive et contextuelle du souvenir [24]. Le propranolol interfère donc lors de la consolidation d'un souvenir marqué émotionnellement et par la suite diminue les réactions négatives d'un sujet face à un stimuli rappelant la peur ou une situation similaire [113].

Ce processus sous-entend que le blocage noradrénergique se fait donc principalement au niveau de l'amygdale pour son rôle dans la mémoire émotionnelle, mais dans une moindre mesure au niveau de l'hippocampe qui a un rôle dans la mémoire déclarative, qui elle ne paraît pas modifiée par le propranolol.

Par ailleurs, la noradrénaline permettant un renforcement de la potentialisation à long terme au niveau de l'hippocampe via les récepteurs β adrénergiques centraux, le blocage de ces récepteurs par le propranolol pourrait diminuer ce processus nécessaire à la construction de la mémoire.

L'action précise du propranolol dans ces différents processus n'est toujours pas complètement comprise et il faudrait de plus amples études pour décrire avec certitude son fonctionnement.

3. Utilisation en prévention secondaire

En premier lieu, les recherches sur le propranolol ont porté sur son utilisation en prévention secondaire c'est-à-dire juste après un événement traumatisant pour empêcher ou diminuer l'installation d'un état de stress post-traumatique futur.

En 2001, Pitman *et al.* [114] ont réalisé un essai en double aveugle chez 41 victimes survivant à un événement traumatique civil différent pour chaque patient. Les patients, dans un délai de 6 heures après l'évènement, ont été recrutés directement aux urgences en fonction de l'évènement vécu, de l'absence de lésions physiques majeures ainsi qu'un statut cardiaque apte à recevoir le β bloquant.

Les patients ont été randomisés en deux bras propranolol (n = 18) et placebo (n = 23) avec une durée de traitement de 10 jours. La posologie du propranolol était de 40 mg trois fois par jour le 1^{er} jour puis une diminution progressive de la posologie sur 9 jours. Un mois après, la prévalence de l'ESPT est de 30% dans le groupe placebo contre 10% dans le groupe traité. De plus, 3 mois après, les patients du groupe propranolol lorsqu'exposés à des stimuli rappelant l'évènement traumatisant, manifestent beaucoup moins de réactions somatiques contrairement au groupe placebo.

En 2003, Vaiva *et al.* [115] ont reproduit une étude semblable non randomisée avec une posologie de propranolol similaire pendant 7 jours et une prise en charge dès la salle des urgences dans les 2 à 20 heures suivant l'évènement traumatique. L'étude porte sur 19 sujets ayant été confrontés à un évènement traumatique civil, 11 sujets ont eu le traitement par propranolol (dont 7 survivant à des accidents de la route et 4 ayant subi des agressions physiques) et 8 sujets témoins ayant refusé le traitement par propranolol. Le traitement a été arrêté sur une période de 8 à 12 jours. Cette étude a permis de démontrer que les symptômes psychotraumatiques, évalués à l'aide du score CAPS, sont significativement moins intenses chez les patients du groupe propranolol mais la petite population de l'étude ne permet pas d'affirmer une prévalence moindre de la survenue d'ESPT chez les patients traités.

En 2014, une étude randomisée menée par Hoge *et al.* [116] a également évalué l'impact du propranolol en prévention secondaire. Cette étude a inclus 41 patients ayant subi un évènement traumatisant et recrutés directement aux urgences dans les 12h après l'évènement. 20 patients ont intégré le groupe placebo et 21 patients le groupe traité par propranolol. La dose initiale de propranolol est de 40 mg puis 60mg une heure après la première prise, par la suite le traitement était de 120 mg de propranolol le matin et le soir pendant 10 jours puis une réduction progressive de la posologie sur 9 jours. Les symptômes de l'ESPT ont été évalués à 4 et 12 semaines après l'évènement traumatique et à la 5^{ème} et 13^{ème} semaines au cours d'une remémoration de leur évènement traumatique, les réponses psychophysiologiques des patients ont été mesurées. Cette étude ne montre aucune différence significative entre le groupe placebo et le groupe traité par propranolol aussi bien concernant les réponses physiologiques des patients suite à la remémoration d'un stress, les symptômes de l'ESPT ou le diagnostic de la pathologie.

Ces études montrent des résultats divergents sur l'efficacité du propranolol en prévention secondaire. L'ESPT survient après un laps de temps parfois important après l'évènement traumatisant pouvant aller jusqu'à plusieurs années, ce qui réduit la preuve de l'efficacité du traitement. Des études complémentaires sont nécessaires pour conclure à l'efficacité ou non du traitement par propranolol en prévention secondaire.

4. La thérapie de la reconsolidation

Alain Brunet, docteur en psychologie spécialisé en santé mentale et professeur de l'Université McGill au Canada, a consacré sa carrière à la guérison des traumatismes psychiques. Suite à ses nombreux travaux, le professeur crée la Reconsolidation Therapy (Théorie de la reconsolidation en Français), une thérapie alliant pharmacologie en utilisant le propranolol et la psychothérapie. De très nombreuses études montrent le bénéfice de cette thérapie, faisant d'elle un des plus grands espoirs dans le traitement de l'ESPT [117].

a. Protocole en routine

En France, de nombreux professionnels de santé se sont formés afin de soigner les patients présentant un ESPT par la thérapie de la reconsolidation. La formation s'adresse principalement aux médecins et psychiatres, infirmiers, psychologues et psychothérapeutes. A noter qu'il est nécessaire d'obtenir une prescription de propranolol pour réaliser cette thérapie et que pour les professions ne pouvant le prescrire, une prescription d'un médecin sera donc nécessaire en amont pour la réaliser.

La thérapie est proposée aux patients souffrant de stress post-traumatique mais également aux personnes avec des troubles de l'adaptation (suite à une rupture amoureuse ou des harcèlements au travail), ou encore aux personnes avec des phobies ou des deuils prolongés [117].

Cette thérapie est composée d'une première visite puis de six séances de traitement au rythme d'une séance par semaine, de deux évaluations en pré et post traitement et deux suivis à 3 et 12 mois [118].

Lors de la première visite V0, le praticien s'assure de la possibilité pour le patient de prendre un traitement à base de propranolol et calcule la posologie pour celui-ci (1mg/kg).

La visite V1 correspond au 1^{er} traitement du patient : le praticien commence par une prise de la fréquence cardiaque, puis donne une collation au patient avant l'administration du traitement. Le patient rédige alors son récit traumatique au présent de l'indicatif à la première personne du singulier (« je »). Au bout de 75 mn, temps estimé afin que la concentration plasmatique du propranolol soit maximale, le patient lit son récit au praticien ce qui correspond à la réactivation du souvenir en vue d'une reconsolidation.

Les visites V2, V3, V4, V5 et V6 se déroulent de la même façon avec prise de propranolol, le récit relu sera toujours celui écrit à V1 avec possibilité à chaque séance pour le patient de rajouter des informations au récit si besoin.

Les visites V7, V8 et V9 permettent l'évaluation de la diminution des troubles et le suivi du patient.

b. Mode d'action

Cette thérapie repose sur le fonctionnement de la mémoire et l'encodage des souvenirs. En effet, plusieurs études ont montré que le fait de récupérer un souvenir stocké dans la mémoire à long terme le rend malléable, labile [119]. Ainsi, il est possible à ce moment précis, d'atténuer les émotions négatives trop intenses de ce souvenir. Ensuite, ce souvenir subit une reconsolidation pour être de nouveau stocké dans la mémoire à long terme mais sans connotation négative ce qui diminuera donc les symptômes négatifs qu'il engendrait.

L'écriture puis la relecture du souvenir est essentielle au bon fonctionnement de la thérapie puisque c'est l'étape qui permet la récupération du souvenir dans la mémoire à long terme et la rendre malléable [117]. Cela correspond à une psychothérapie par exposition au récit traumatique qui est parfois utilisée seule et qui peut également faire partie des TCC.

Le propranolol est donc administré de manière à être actif au moment où le souvenir est malléable. Il permet, par son mode d'action vu antérieurement, de diminuer l'empreinte émotionnelle négative du souvenir lors de la reconsolidation dans la mémoire à long terme en diminuant l'action de la noradrénaline présente en grande quantité lors de cette étape.

c. Résultats

De nombreuses études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité de ce traitement.

Le premier essai clinique du Professeur Brunet et de son équipe sur cette thérapie date de 2008 [120]. Cet essai randomisé et en double insu comporte 19 patients souffrant d'ESPT avec des traumatismes différents, un groupe traité par propranolol (n=9) et l'autre par placebo (n=10). Lors de cet essai, les patients lors d'une première séance ont décrit l'évènement qui a causé leur ESPT alors qu'ils étaient enregistrés. Ils ont reçu immédiatement après une dose de 40mg de propranolol puis deux heures après une dose de 60mg de propranolol en libération prolongée. Une semaine après, les patients ont réécouté leur récit alors que leurs réponses physiologiques étaient mesurées (fréquence cardiaque, conductance cutanée, réaction des muscles du visage, électromyogramme). Le groupe de sujets avec propranolol a présenté des réponses physiologiques qui sont typiques des victimes de traumatismes mais sans ESPT, alors que le groupe placebo a présenté des réponses physiologiques typiques de victimes de traumatismes avec ESPT. Ce premier essai a donc montré que le propranolol avait une influence sur la reconsolidation du souvenir traumatique.

Par la suite, trois essais ouverts en 2011 [121] ont été lancés dans trois pays différents (dont la France) avec comme modification majeure par rapport à l'essai de 2008 un protocole en 6 séances. Dans chacun de ces essais, les patients recrutés souffraient d'ESPT avec des évènements traumatiques d'origine différentes. Pour chaque essai une dose de propranolol

(0,67mg/kg) à courte durée d'action était administrée au patient avant le début de la séance suivie 90 mn plus tard par une dose de propranolol à longue durée d'action (1mg/kg). Lors des autres séances les doses de propranolol diffèrent en fonction des études : dans la première étude une dose de 40mg de propranolol à courte durée d'action et une dose de 60mg de propranolol à longue durée d'action étaient données simultanément 90 minutes avant le début de la séance, dans la seconde étude, les doses étaient de 40mg de propranolol à courte durée d'action et 80mg à longue durée d'action, et pour la dernière étude seule une dose de 80mg de propranolol à longue durée d'action était administrée.

Les symptômes de l'ESPT dans ces études ont été mesurés grâce aux échelles diagnostiques CAPS et PCL-S.

Ces essais ont montré une amélioration des symptômes de l'ESPT chez les patients traités avec propranolol et a montré l'intérêt de 6 séances plutôt qu'une seule pour le traitement de ce trouble.

En 2018, Brunet *et al.* [122] ont réalisé une étude randomisée en double aveugle portant sur 60 adultes avec un ESPT depuis au moins 6 mois provenant d'évènement traumatique différent. Dans cette étude, 30 patients ont reçu le traitement par propranolol contre 30 patients dans le groupe placebo. L'évaluation de l'état de stress post-traumatique s'est faite ici grâce à deux échelles : la PCL-S et CAPS.

Le protocole était similaire à celui vu plus tôt utilisé en routine, seules les doses de propranolol étaient différentes : une dose de 0,67mg/kg de propranolol à courte durée d'action était donnée simultanément à une dose de 1mg/kg de propranolol à longue durée d'action 75 minutes avant le début des séances.

Cette étude a montré qu'au fil des séances, les deux groupes montraient une réduction des symptômes de l'ESPT selon les deux échelles avec une réduction des symptômes plus importante chez les patients traités par propranolol. Cette étude permet donc une autre confirmation que l'utilisation du propranolol bloque la reconsolidation du souvenir en le modifiant sur le plan émotionnel afin de réduire les symptômes de l'ESPT.

A noter que des études ont montré l'intérêt de ce protocole pour d'autres indications notamment les phobies et addictions [123] [124].

d. Paris Mémoire Vive

Suite aux attaques terroristes à Paris en 2015 et à Nice en 2016, de nombreuses victimes ont été sujettes au développement d'un état de stress post-traumatique.

C'est suite à ce contexte que le protocole de recherche Paris Mémoire Vive (surnommé Paris MEM) a été créé avec pour responsable scientifique le Professeur Brunet et en collaboration avec l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AH-PH). Cette étude utilise la thérapie de la reconsolidation et a été menée dans une vingtaine d'hôpitaux français et sur un total de 400 patients [118].

Les objectifs de ce protocole de recherche sont multiples :

- Le traitement et la guérison de nombreux patients victime des attentats,
- La formation de nombreux praticiens à cette méthode,
- La recherche en prouvant l'efficacité d'une telle thérapie.

C'est une étude de cohorte non randomisée et non aveugle, qui compare l'utilisation du propranolol en suivant le protocole de la thérapie de la reconsolidation à un traitement habituel de l'ESPT en fonction des possibilités de l'hôpital (psychothérapie, traitement par ISRS, EMDR ...).

Tout au long du protocole, les symptômes post-traumatiques des patients sont évalués grâce aux échelles diagnostiques : PCL-S en auto diagnostique, CGI remplie par le praticien et MINI-S en post traitement et en suivi.

Les critères d'inclusion du protocole sont : personnes de plus de 18 ans, affiliées à la sécurité sociale, qui comprennent et lisent le français, en demande de soin, avec un ESPT diagnostiqué selon les critères du DSM-5 avec un CGI supérieur ou égal à 4 et une PCL-S supérieure à 44.

Les critères de non-inclusion de ce protocole sont : les patients en sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle, avec traumatisme crânien, sans contraception efficace, avec troubles mentaux graves, risque suicidaire, toxicomanie, traitement par antidépresseurs depuis moins de deux mois, grossesse ou allaitement.

Lors de la visite V0, en plus des échelles diagnostiques, des examens d'inclusion sont réalisés : examen médical, test de grossesse et électrocardiogramme.

Ainsi, des critères de non-inclusion sont spécifiques au groupe propranolol et notamment la bradycardie, une tension artérielle basse, un électrocardiogramme anormal et autres contre-indications du traitement par propranolol.

De plus les patients étaient libres du choix de leur traitement et pouvaient choisir la thérapie de la reconsolidation ou un autre traitement. Ainsi, 300 personnes ont reçu le propranolol contre 100 personnes qui ont suivi un traitement habituel.

Les résultats de cette étude sont actuellement encore attendus, ceux-ci pouvant affirmer ou au contraire réfuter l'efficacité de la thérapie de la reconsolidation et de l'utilisation du propranolol dans le traitement de l'état de stress post traumatique mais aussi permettre la comparaison de ce traitement avec ceux déjà existants et confirmés comme étant efficaces dans la prise en charge de l'ESPT.

IV. La prise en charge des victimes – exemples en Moselle

Le stress post-traumatique, comme vu précédemment, survient suite à un évènement considéré comme traumatisant pour le sujet. Ainsi, il existe de nombreuses situations pouvant conduire à la survenue d'un ESPT, chacune de ces situations étant singulière. Dans un grand nombre de cas, les sujets sont des victimes d'actes étant réprimés pénalement (agressions, viols, accidents, attentats) et faisant suite à des blessures aussi bien physiques que morales. Nous allons voir dans ce chapitre les parcours de personnes à la suite immédiate d'un évènement traumatisant mais également la prise en charge au long cours de ces sujets traumatisés.

Il est évident que chaque parcours est différent, et on travaillera ici à présenter les différentes institutions et accueils mis en place en Moselle, à adapter en fonction de la victime et de son histoire.

A. Contexte général politique en France et en Moselle

1. Le contexte national

Pendant des années, la notion de victime et de sa prise en charge n'avait pas de politique claire et structurée en France.

Récemment, les attentats qu'a connus la France en 2015 et 2016 ont permis une prise de conscience du gouvernement et ont conduit à la création d'une politique d'aide aux victimes et à la création d'un dispositif nouveau d'accompagnement et de suivi des victimes du terrorisme par le comité interministériel de l'aide aux victimes qui est présidé par le secrétaire d'État chargé de l'aide aux victimes et crée le 14 mars 2016.

Cela permettait d'assurer la prise en charge des victimes d'actes terroristes mais également de divers sinistres et d'accidents collectifs en rassemblant les différents acteurs de l'aide aux victimes (différents ministères, associations, caisse de sécurité sociale ...).

Ce comité a notamment permis par l'instruction interministérielle du 13 avril 2016 et par le décret du 03 août 2016 la création de comités locaux de suivi des victimes d'actes de terrorisme ainsi que la création d'espaces d'information et d'accompagnement des victimes et de leur entourage dans chaque département [125].

En Juillet 2017, le secrétariat d'État chargé de l'aide aux victimes a été fusionné avec un service du ministère de la justice et devient la délégation interministérielle de l'aide aux victimes. En août 2017 Elisabeth Pelsez est nommée pour diriger ce service.

La déléguée est chargée de coordonner les différents ministères impliqués dans l'aide aux victimes de terrorismes, d'accidents collectifs, d'infractions pénales et de catastrophes

naturelles en matière d'accompagnement, de suivi et d'indemnisation mais aussi dans la coordination avec les associations de victimes et d'aides aux victimes [126].

Elle permet l'amélioration des dispositifs d'aide aux victimes et la préparation des réunions du comité interministériel de l'aide aux victimes.

Plus concrètement la délégation interministérielle de l'aide aux victimes a travaillé depuis 2017 à l'installation des comités locaux d'aide aux victimes (CLAV), remplaçant les comités locaux de suivi des victimes d'actes de terrorisme, et à leur bon fonctionnement, au renforcement du parcours de résilience des victimes, au développement du service public d'aide aux victimes, à l'harmonisation des règles d'indemnisation des victimes, à l'œuvre de mémoire des victimes de terrorisme, à la protection des victimes françaises à l'étranger ...

2. Le contexte départemental

En décembre 2016, la Moselle fut un des premiers départements à mettre en place un comité local de suivi des victimes d'actes de terrorisme, qui fut remplacé par la suite par un CLAV aujourd'hui en vigueur.

Ce comité mosellan est présidé par le préfet de la Moselle et par le procureur de la République du tribunal de grande instance de Metz. Il est notamment composé :

- Des différents représentants des services de l'État (sous-préfet, directeur département de l'Agence Régionale de Santé, des finances publiques, aux droits des femmes et à l'égalité ...),
- Des représentants des organismes locaux d'assurance maladie (directeur de la caisse d'allocation familiale de Metz ...)
- Des représentants des instances judiciaires territoriales
- Du président du Conseil département de l'accès au droit de la Moselle
- Du bâtonnier de l'Ordre des avocats au barreau de Metz
- Des représentants des associations d'aide aux victimes locales
- Des représentants des collectivités territoriales (président du conseil départemental de la Moselle, président de la fédération départemental des maires de France ...)
- Des acteurs spécifiques à l'aide aux victimes d'actes de terrorismes, d'accidents collectifs ou d'évènements climatiques quand ils sont nécessaires

Ce comité permet la coordination, la structuration, l'amélioration et la mise en œuvre des dispositifs locaux d'aide aux victimes. Il est notamment compétent en cas de crise pour l'aide aux victimes de terrorisme, d'accidents collectifs et aux sinistrés d'évènements climatiques majeurs.

Il se réunit au minimum une fois par an et en fonction des points à l'ordre du jour ce comité peut intégrer toute personne qualifiée au sujet abordé et prend en compte pour ces réunions des besoins spécifiques des victimes suivies sur le territoire mosellan.

Le CLAV mosellan suit principalement des victimes d'actes de terrorisme et a permis la création d'un annuaire départemental des différents acteurs de l'aide aux victimes [125].

B. Prise en charge initiale médicale

Lors d'un évènement traumatisant laissant des séquelles physiques, initialement le sujet est potentiellement pris en charge par un médecin ou par les urgences en fonction de la gravité des blessures.

1. Le médecin traitant

Une victime ayant des séquelles physiques n'engageant pas son pronostic vital peut potentiellement rendre visite à son médecin traitant afin de faire constater les blessures. Celui-ci peut évaluer l'étendue des blessures physiques mais aussi psychiques du sujet.

Il pourra ainsi établir un certificat médical de constatation de violence (*annexe 2*) qui est un document médico-légal dont dépendent par la suite d'éventuelles poursuites judiciaires (viols, agressions physiques ...). Ce certificat contiendra le récit de la victime, la description des lésions physiques détaillées, la description du retentissement psychologique et donnera une éventuelle Incapacité Totale de Travail.

A noter qu'un médecin peut également être réquisitionné par la justice afin d'établir un certificat médical de constatation de violence en présentiel ou même à distance [127].

Dans le cas de dommages psychologiques et dans le but d'éviter un développement de stress post-traumatique, le médecin pourra réorienter son patient vers un psychologue ou un psychiatre compétent dans la prise en charge du sujet traumatisé.

2. Le SAMU et la Cellule d'Urgence Médico Psychologique

Parfois, les circonstances d'un évènement à potentiel traumatisant font que les victimes sont prises en charge directement par le service d'aide médicale urgente (SAMU) ou par le service des urgences d'un hôpital (accident de la route, attentats ...).

Le personnel du SAMU ne reçoit pas de formation spécifique à la prise en charge de ces victimes, prenant en charge le plus rapidement possible les blessures physiques. Cependant, ils

restent à l'écoute du patient et peuvent à tout moment demander l'aide d'un psychiatre pour la prise en charge psychologique du patient.

Au cours d'évènements exceptionnels violents avec plusieurs victimes et témoins, une prise en charge psychologique plus importante est requise. Ainsi, les équipes du SAMU ou le préfet peuvent demander l'activation d'une Cellule d'Urgence Médico Psychologiques (CUMP). L'activation de la CUMP peut également être sollicitée par des élus, des médecins, des personnels scolaires quand ils trouvent nécessaire une intervention suite à un évènement particulier.

a. Historique des CUMP

En Juillet 1995, un attentat terroriste dans la station de RER Saint Michel à Paris fait une vingtaine de victimes. Le lendemain, le président de la République de l'époque Monsieur Jacques Chirac demande la constitution d'une équipe d'intervention composée de psychiatres, psychologues et d'infirmiers pouvant à tout moment être déclenchée en Ile de France pour la prise en charge des blessés psychologiques. C'est donc ainsi que furent créées les CUMP pour les victimes de catastrophes, d'accidents collectifs et d'attentats.

Deux ans après et suite à plusieurs déclenchements de la CUMP parisienne, cette organisation provisoire est étendue à l'ensemble du territoire national avec une précision du contexte médico-psychologique des interventions.

A partir de 2012, les CUMP rentrent officiellement dans le paysage des urgences médicales par des circulaires et en 2013 de nombreux textes administratifs permettent un encadrement des CUMP : constitution, modalités de participation des professionnels de santé, modalités d'intervention, d'indemnisation, formations et coordination [1].

Depuis, l'activité des CUMP en France est exponentielle et repose sur des équipes départementales qui assurent la prise en charge des victimes psychiques en immédiat et post-immédiat.

b. L'organisation du réseau des CUMP

Depuis 2003, les CUMP sont structurées en réseaux départementaux et sont coordonnées au niveau régional par des cellules permanentes [128].

- **La CUMP régionale**

Elle est désignée par l'Agence Régionale de Santé parmi les CUMP départementales et a pour mission principale la coordination de celles-ci. Leurs différents rôles sont notamment d'établir la liste des professionnels des CUMP, de participer aux formations des professionnels de santé, d'organiser avec les référents des CUMP départementales au respect des référentiels nationaux et à l'organisation d'une continuité des soins dans la région ...

- **Les CUMP départementales**

Chaque établissement de santé où siège un SAMU doit comporter une CUMP dite « départementale » qui est rattachée au SAMU.

Ces CUMP sont composées de professionnels de santé (psychologues, psychiatres et infirmiers) compétents et spécialisés en santé mentale et qui se sont portés volontaires pour l'intégrer. La cellule sera donc différente dans chaque département et adaptée en fonction des ressources en personnel et professionnel de santé volontaires.

La CUMP départementale est coordonnée grâce à un psychiatre référent volontaire et désigné par l'Agence Régionale de Santé. C'est lui qui sera chargé en coordination avec la CUMP régionale et en lien avec le SAMU d'organiser l'activité de la CUMP départementale : recrutement des volontaires, création de schéma type d'intervention, formation du personnel ...

c. Les interventions d'une CUMP

- **L'intervention immédiate**

Elle se fait dans les premières heures qui suivent l'évènement et se déroule la majorité du temps sur le lieu même de celui-ci.

Elle est mise en place pour les personnes qui ont été impliquées ou ont assisté à l'évènement et qui présentent des manifestations psychologiques immédiates variées (stress, agitation, sidération, anxiété, confusion ...).

Lorsque l'évènement est de grande ampleur et inclut un nombre important de victimes, les services médicaux sont coordonnés et organisés, notamment en effectuant un triage et en organisant le transport des blessés aux hôpitaux. Ce triage permet l'inclusion des blessés psychiques dans les soins médicaux immédiats et leur prise en charge par la CUMP. L'équipe travaille dans un poste d'urgence médico-psychologique à proximité des autres postes médicaux d'urgence.

Les personnels de la CUMP ont pour rôle premier de trier les blessés psychiques, d'évaluer leur état, de prodiguer des soins médico-psychologiques immédiats et si nécessaire les faire évacuer vers des hôpitaux avec accueil psychiatrique d'urgence.

Ces soins ont pour but de réduire les symptômes et soulager les souffrances psychiques des victimes.

L'intervention immédiate réalisée par les personnels est nommée « *defusing* ». Cela consiste à un entretien psychologique de « déchoquage » qui vise à réduire les symptômes et à inciter la victime à verbaliser l'expérience qu'elle vient de vivre ce qui entraîne un début de maîtrise de celle-ci. L'objectif est donc ici de substituer les images traumatiques de l'évènement par les mots et le langage, en permettant aux victimes d'exprimer leurs émotions de manière individuelle ou groupée [1].

Concrètement, le personnel de la CUMP aménage un lieu calme à proximité du lieu de l'évènement pour procéder à des entretiens individuels et incite à verbaliser l'expérience vécue. Les soignants se veulent empathiques et à l'écoute du patient, avec des mots de réconfort, de soutien mais également en informant le patient sur le trauma et le stress. Des séances de groupe sont également organisées, permettant aux personnes ne parvenant pas à verbaliser de prime abord à s'exprimer, ou tout au moins d'entendre les verbalisations des autres participants.

Les soignants sont attentifs au moindre symptôme chez le sujet qui atteste d'une possible nécessité de prise en charge ultérieure (symptômes dissociatifs, reviviscences...).

A la fin de ces séances, une note d'information est remise à la victime contenant des informations sur le stress, l'ESPT et des adresses de confrères pour une prise en charge ultérieure.

De même, chaque victime se voit remettre un certificat médical qui décrit les symptômes du sujet (*annexe 3*), une fiche clinique et peut également informer sur une éventuelle prise en charge juridique [128].

D'un point de vue pharmaceutique, les CUMP disposent d'une liste de médicaments à posséder obligatoirement. Celle-ci contient [128] :

Par voie orale :

- Alprazolam 0,50 mg
- Diazépam 2 mg
- Hydroxyzine 25 mg
- Zolpidem 10 mg
- Cyamémazine 25 mg
- Paracétamol 500 mg

Par voie parentérale :

- Loxapine 50 mg/2ml
- Clorazépate dipotassique 50 mg/2,5ml
- Diazépam 10mg/2ml

Cependant, l'utilisation de traitements pharmacologiques en aigu n'ayant pas de recommandations spécifiques, celle-ci se fait de façon prudente et symptomatique.

Même si les benzodiazépines ne sont pas recommandées en raison de la perturbation mnésique de ces médicaments et du manque d'efficacité démontrée, elles sont tout de même largement utilisées en prise immédiate après l'évènement.

De manière générale, l'hydroxyzine est la molécule privilégiée par les équipes soignantes [1].

- **L'intervention post-immédiate**

L'intervention Psychothérapeutique Post-Immédiate ou *debriefing* pour les anglo-saxons est l'intervention qui s'effectue dans les jours ou les semaines qui suivent l'évènement.

L'intervention survient généralement dans les 48 à 72 heures suivant l'évènement traumatisant et permet de prendre en charge les manifestations liées à un choc persistant ou à de premières manifestations psycho-traumatiques (début d'état de stress aigu). Cette intervention se déroule dans un endroit différent du lieu de l'évènement, dans un endroit neutre et calme.

Ce debriefing se passe généralement par groupe de patients volontaires qui ont un lien antérieur à l'évènement (par exemple institutionnel).

Elle débute généralement par l'évocation des faits afin que les participants puissent exprimer leurs émotions. Ainsi, chaque victime raconte leurs propres actions au cours de l'évènement afin d'avoir une représentation de l'évènement. Cette intervention permet principalement d'initier un travail d'assimilation de l'expérience traumatique chez les victimes mais nécessitera par la suite une prise en charge plus complète chez les sujets particulièrement marqués.

Cette intervention, bien que couramment utilisée et avec une efficacité clinique rapportée, a un intérêt controversé suite à la parution de plusieurs études démontrant une absence d'efficacité ou un effet délétère chez les participants. Cependant, ces études sont très hétérogènes dans les participants, personnels soignants, types d'interventions ... Il est donc nécessaire aujourd'hui de dégager un profil type des participants à qui ces interventions sont bénéfiques et pour lesquels une efficacité est démontrée.

- **Pour les soignants**

Les soignants sont directement impliqués dans les évènements traumatiques, et peuvent également être marqués par une situation avec une forte empreinte émotionnelle. La CUMP est également en charge de ce personnel médical [129].

Par ailleurs, au retour des missions, l'ensemble des personnels présents sur les lieux sont conviés à participer à un *defusing* qui permet au personnel de verbaliser l'intervention, de revoir les aspects techniques et de discuter du vécu de l'évènement.

Dans les jours suivants une intervention psychothérapeutique post-immédiate est également organisée pour le personnel soignant dirigée par des membres de la CUMP non présents sur l'intervention [1].

d. La CUMP en Moselle

Dans la région Grand-Est, la CUMP régionale est celle du CHRU de Strasbourg. Le référent en Moselle est le Docteur Gentilhomme, psychiatre à Sarreguemines.

Les interventions immédiates en Moselle ont actuellement principalement porté sur des accidents de voiture, des décès d'enfants scolarisés pour la prise en charge des autres élèves, agressions ...

Le dernier déploiement des CUMP médiatiques dans la région Grand-Est s'est déroulée lors de l'attentat perpétré aux marchés de Noël de Strasbourg en décembre 2018. Dès l'annonce de l'évènement et le soir même, la CUMP alsacienne a été déployée : 500 victimes sont venues immédiatement dont environ 150 personnes nécessitant un accompagnement psychologique. Dès le lendemain, un « centre d'accueil des impliqués et des familles » a été ouvert dans la Cité de la musique et de la danse strasbourgeoise. Ainsi les CUMP de la zone Est, dont la CUMP mosellane, ont été déployées afin de relayer la CUMP alsacienne en raison de la forte affluence de victimes dans ce centre qui fut ouvert pendant une semaine [130].

C. Prise en charge initiale juridique en Moselle

Lorsqu'un évènement traumatisant ne laisse pas de séquelles physiques ou des séquelles physiques mineures ou lorsque le sujet ne souhaite pas se rendre en premier lieu chez un médecin, le sujet peut être pris en charge initialement par le biais du système juridique français quand l'évènement traumatisant a un caractère pénalement répréhensible.

Pour les victimes, la démarche judiciaire peut tendre vers une reconnaissance sociale qui lui est nécessaire pour la guérison mais peut également faire des dégâts sur les symptômes du patient. En effet, si lors du procès les actes du coupable des faits sont minimisés ou si le récit de l'incident s'éloigne du ressenti et du vécu de la victime, ce moment pourra être délétère pour la victime et créer une nouvelle rupture. D'un autre côté, une énonciation factuelle de l'évènement peut soulager le patient, puis à l'issue du procès l'obtention d'une réparation symbolique fait objet d'une reconnaissance pour la victime et peuvent apaiser ses symptômes [131]. Cette prise en charge est donc primordiale pour la victime du fait de la grande influence qu'elle peut avoir sur ses traumatismes.

1. Accueil dans les brigades de gendarmerie et commissariats de police

Depuis 2005, une Délégation Aux Victimes existe au sein de la police et de la gendarmerie nationale. Pour la police ce réseau comprend des policiers, des partenaires locaux de l'aide aux

victimes formés à l'accueil des victimes, des intervenants sociaux et psychologues dans les commissariats. Pour la gendarmerie cela se traduit par un renforcement dans l'implication des violences intrafamiliales (associations d'aide aux victimes ...).

Par ailleurs, les forces de l'ordre ont développé des formations initiales et continues pour l'aide aux victimes, notamment pour l'accueil des personnes vulnérables.

L'accueil au sein de ces établissements se veut empathique pour le dépôt de plainte avec possibilité d'intervention d'un psychologue ou d'un intervenant social.

- **Les intervenants sociaux :**

Ils ont pour principales missions d'évaluer les besoins sociaux, de réaliser une intervention de proximité si nécessaire (éducation, assistance technique, soutien, information, orientation), et de faciliter l'accès de la personne aux services sociaux.

En Moselle, des intervenants sociaux ont des permanences dans les commissariats de police et les brigades de gendarmerie et les forces de l'ordre peuvent faire appel à ces intervenants à tout moment hors permanence si besoin.

- **Le psychologue :**

A l'hôtel de police de Metz, un poste de psychologue a été créé depuis 2011. Ce poste assure un soutien psychologique initial aux victimes ce qui permet l'amélioration de la prise en charge au sein du poste de police.

Le psychologue ne permet pas un travail thérapeutique mais plutôt la gestion de la situation traumatique et de la souffrance de la victime et peut proposer une orientation pour la suite de la prise en charge.

A Metz, le psychologue tient une permanence 4 jours par semaine.

Par ailleurs, en dehors de ces horaires, un psychologue, un psychiatre ou un médecin peut être appelé à tout moment dans des situations de crise ou le nécessitant.

Ces professionnels sont destinés aux victimes mais aussi aux auteurs de violence dans un but de prévention notamment.

2. L'accès au droit des victimes en Moselle

a. Le bureau d'aide aux victimes

Dans chaque tribunal il existe un bureau d'aide aux victimes où des associations se relaient et sont engagées dans une démarche proactive : elles contactent les victimes avant l'audience pour expliquer leurs droits. Des associations ont également des permanences dans ce bureau.

Des juristes du service d'aide aux victimes sont présents lors des audiences en comparution immédiate et informent, en cas de besoin, les victimes de leurs droits et les orienter si elles le souhaitent vers un suivi psychologique.

Par ailleurs des permanences sont organisées en Moselle dans les trois tribunaux judiciaires une heure avant la tenue des audiences pénales et permettent un accueil personnalisé.

b. La permanence des barreaux

A Metz et Thionville, des permanences spécifiques des barreaux sont mises en place afin d'aider les victimes à avoir accès à un avocat dans une procédure pénale.

Ainsi, les barreaux ont constitué une liste d'avocats volontaires pour assister les victimes : elle est consultable par toute victime ou n'importe quelle association qui en fait la demande.

Par ailleurs, chaque jour un avocat de cette liste est désigné en « permanence victime » : il accompagne la victime dans le cadre d'une garde à vue en confrontation avec l'auteur des actes ou en comparution immédiate.

c. Le réseau justice

Le Conseil Départemental de l'Accès au Droit (CDAD) coordonne les structures et dispositifs d'accès au droit répartis dans le département et permet l'information des victimes sur ces structures.

Dans tout le département, il existe donc un maillage important qui permet à toute personne gratuitement et confidentiellement de connaître ses droits grâce à des avocats, notaires, huissiers ou des juristes qui relèvent d'associations spécialisées.

En Moselle les structures d'accès au droit sont :

- **Les maisons de la justice et du droit**

Au nombre de 4 en Moselle (Woippy, Faulquemont, Hayange Val de Fensch et Forbach), ce sont des établissements judiciaires qui permettent l'accès au droit et dont l'accueil est assuré par un greffier et un fonctionnaire territorial.

- **Les antennes de justice**

C'est une structure similaire aux maisons de la justice et du droit, l'unique différence résidant dans l'absence de greffier dans les antennes de justice, et au nombre de deux en Moselle (Behren-les-Forbach et Creutzwald)

- **Les points d'accès au droit et les relais d'accès au droit**

Ces structures sont créées par convention entre le Conseil Départemental de l'Accès au Droit et une commune, une institution ou une association et leur activité repose principalement sur l'accès au droit.

En Moselle, 11 points d'accès au droit sont déployés dont 3 au sein des tribunaux judiciaires. Les points d'accès au droit se différencient des relais d'accès au droit par un caractère permanent et par l'existence et l'organisation d'un accueil.

3. L'unité Médico-Judiciaire

Les Unités Médico-Judiciaires (UMJ) sont rattachées à un institut Médico-Légal et s'occupent de la médecine légale du vivant.

La première UMJ a été mise en place en 1985 à l'hôpital de l'Hôtel-Dieu de Paris et ces unités se sont depuis développées en région parisienne puis dans toute la France.

Dans ces UMJ, les médecins légistes accueillent toutes les victimes d'infractions ayant déposé plainte auprès d'un service de police ou de gendarmerie. Ainsi, une réquisition de la part de la police est un préalable obligatoire avant l'examen de toute victime.

La seule dérogation à cette règle est celle des victimes de violences conjugales ou de violences sexuelles : en effet pour ce type de violence les victimes ne veulent pas forcément déposer plainte mais ont tout de même utilité à l'obtention d'un certificat médical pour constater les lésions pour toute action future possible. Ces victimes n'ayant pas déposé de plainte sont dirigées vers une UMJ par connaissance de ce service, orientation par des associations d'aide aux victimes ou lors d'une consultation d'information de leurs droits.

- **L'UMJ en Moselle**

En Moselle, l'UMJ du Centre Hospitalier Régional de Mercy est implantée au sein de l'hôpital d'Instruction des Armées Legouest à Metz.

Cette unité est composée de quatre médecins légistes, deux infirmières, une secrétaire chargée de la communication entre les services des forces de l'ordre et de l'UMJ et une psychologue spécialisée dans la prise en charge des victimes.

Dans cette unité, lors de la consultation de la victime, un état descriptif des circonstances de l'évènement à l'origine de la plainte est tout d'abord établi. Cette description n'a aucune fin judiciaire, mais sert uniquement aux médecins légistes pour chercher et identifier les potentielles lésions de la victime.

Ensuite, le médecin procède à la consultation de la victime et décrit avec précision les diverses lésions que peut présenter le corps de la victime qu'elles soient visibles ou ressenties par le patient (douleurs à la palpation ...).

Par ailleurs, le médecin légiste observe également l'état psychologique de la victime et peut orienter le patient vers une consultation avec le psychologue spécialiste du service.

La consultation est différente dans deux cas :

- Chez les enfants maltraités : en plus du constat des diverses lésions, le médecin légiste s'assure de la bonne santé globale de l'enfant (vaccination, poids, hygiène corporelle).
- Chez les victimes de violences sexuelles : l'examen et le descriptif des lésions impliquent ici un examen gynécologique avec prélèvements.

Le médecin légiste rédige par la suite un certificat médical qui aura une visée purement judiciaire ; il contiendra les déclarations de la victime, les circonstances rapportées et les doléances puis le descriptif complet des lésions constatées. Il contiendra également l'Interruption Temporaire de Travail de la victime qui est essentiel pour la poursuite judiciaire de l'enquête : la peine encourue est directement fonction du nombre de jours d'Interruption Temporaire de Travail prononcé par le médecin.

D. Prise en charge psychologique au long cours des traumatismes

1. Le centre national de ressources et de résilience

En 2018, suite au plan interministériel de l'aide aux victimes, est créé le Centre National de Ressources et de Résilience qui est destiné à la recherche sur les psychotraumatismes afin d'améliorer la prise en charge des victimes.

Un groupe de travail constitué de représentants des ministères concernés a auditionné des professionnels et des experts dans les domaines du psychotraumatisme afin de définir les objectifs de ce centre :

- La promotion des travaux de recherche en rapport avec les psychotraumatismes et l'identification des axes de travail et de recherche nécessaire
- L'information des bonnes pratiques pour la prise en charge des troubles post-traumatiques et la formation des professionnels
- Permettre une connaissance améliorée du concept de psycho-traumatisme
- Créer un lien avec le réseau des CUMP et tout autre acteur du soin et de l'aide aux victimes.

Le Centre National de Ressources et de Résilience est piloté à l'échelle nationale par l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris et le CHU de Lille.

Sur le territoire français, il existe 12 centres régionaux du psycho-traumatisme eux-mêmes divisés en antennes départementales.

Dans la région Grand-Est, le centre régional se situe au CHRU de Strasbourg et une antenne départementale existe au CHR de Metz.

Ces centres régionaux permettent de mettre en place un accueil et d'organiser les parcours de soin des patients, l'identification des structures et des acteurs dans le domaine de la prise en charge des patients avec psychotraumatismes, d'organiser des actions territoriales d'informations et de formations aussi bien pour le grand public que pour les professionnels de santé et la réalisation de travaux de recherches [125].

Ces centres s'adressent à tout sujet exposé à un évènement qui peut provoquer ou qui a déjà provoqué un psycho-traumatisme peu importe la nature du traumatisme (physique, psychique, accidents, violences physiques ou verbales, maltraitance ...) et la population concernée (enfants, adolescents, adultes, civils, militaires, migrants, handicap ...). Les centres régionaux comme leurs antennes départementales comportent des équipes de professionnels formés aux psychotraumatismes et proposent une offre de soin gratuite [132].

2. Le centre Pierre Janet de l'Université de Lorraine

En Moselle, il existe une structure unique en France baptisée Centre Pierre Janet (CPJ). Ce centre situé sur le site du Saulcy à Metz est un service autonome de l'Université de Lorraine. Ce centre est articulé autour de trois pôles : la consultation psychothérapeutique, la formation et la recherche académique.

Il est le centre de référence en Moselle pour toute personne avec psychotraumatismes.

a. Création et histoire du centre

Inauguré en 2015, le CPJ a été créé par Cyril Tarquinio, directeur du centre, et Edith Maggipinto anciennement responsable administrative. Il a vu le jour dans le but de mieux former les praticiens des différentes psychothérapies existantes mais aussi pour permettre la recherche et la validation de nouvelles techniques [133].

Ce centre porte le nom de Pierre Janet, philosophe, psychologue et psychothérapeute du XX^e siècle qui peut être considéré comme un précurseur de la psychologie médicale et clinique. La volonté de rendre hommage à Pierre Janet s'explique par une conception de la psychopathologie du centre similaire à la sienne mais également des idées concordantes : une approche scientifique, la pratique de la clinique, la transmission et la volonté d'une qualité du soin psychologique toujours meilleure [133].

b. Les aspects financiers

Le CPJ fonctionne sur fonds propres. Ainsi, les fonds nécessaires sont fournis par des mécènes qui sont d'origine variée : des mutuelles, assurances et banques, entreprises, acteurs publics de la région (région Grand Est, conseil départemental de la Moselle, Metz Métropole). Les membres fondateurs sont des groupes nationaux comme la banque BPLC et les supermarchés Cora mais également l'association ATAV France Victimes 57 Pays Thionvillois. La ligue nationale contre le cancer est également un partenaire pour ce projet.

L'Université de Lorraine est engagée sur des plans financiers mais également en mettant à disposition des locaux.

En ce qui concerne les prix des consultations, de manière générale les patients payent leur consultation comme ils le feraient normalement en allant chez un psychologue. Mais le centre Pierre Janet se veut novateur et s'inscrit dans une démarche citoyenne d'accès des soins aux plus démunis. Ainsi a été créé pour ce centre le principe de « consultation suspendue © » : ce sont des consultations prépayées par les mécènes, et mises en suspens dans l'attente de les proposer à un patient qui consultera le CPJ ou un praticien de son réseau.

En plus de ces consultations aux plus démunis, la Ligue contre le Cancer en Moselle achète pour 50 000€ de ces « consultations suspendues » : elles sont directement proposées à tous les patients Mosellans souffrant de cancer pour une prise en charge psychologique gratuite tout au long de leur maladie [134].

c. Les activités du centre

- **Le pôle consultation**

Le centre Pierre Janet accueille une trentaine de psychologues rémunérés par le centre sur le site du Saulcy à Metz et chacun consacre une ou deux demi-journées par semaine aux patients de centre. Ces intervenants sont des psychologues avec des compétences dans plusieurs spécialités (EMDR, TCC ...).

Le centre possède également un réseau départemental de psychologues afin qu'au besoin, les patients puissent être accueillis près de chez eux.

Les intervenants au CPJ s'engagent à participer aux programmes de recherche et à y inclure des patients, suivre des cycles de supervision proposés par le centre, participer à des séminaires cliniques, accueillir des étudiants dans le cadre de leurs consultations et les encadrer, tester les innovations techniques et pratiques de psychologie [134].

Le centre Pierre Janet, de par ses multiples psychologues aux spécialités différentes, a la capacité d'accueillir et de soigner des patients dans de nombreuses situations : souffrance psychologique, des personnes traversant des moments critiques de la vie ou souhaitant des

conseils, une écoute ou un accompagnement. Tout type de patients est accueilli : jeunes enfants, adolescents, adultes, les personnes avec cancer ou maladies chroniques, les couples, les familles [135] ...

Ce centre est dédié aux innovations et aux évolutions dans le domaine de la psychothérapie. Il s'inscrit donc dans une approche intégrative et interdisciplinaire :

- La psychothérapie **intégrative** est le fait d'emprunter plusieurs pratiques et approches au sein d'un parcours de soin. Le praticien s'adapte donc à chaque patient pour être encore plus efficace dans la gestion de la souffrance psychologique de celui-ci.
- L'approche **interdisciplinaire** entraîne une convergence des connaissances et de toutes les ressources complémentaires qui ne font pas partie du champ de la psychologie. De cette façon sont mobilisables par les psychothérapeutes du centre des thèmes tels que l'alimentation, la méditation, les neurosciences, l'activité physique, la phytothérapie ...

Dans le pôle consultation, le CPJ propose également [135] :

- Des **ateliers thérapeutiques** : ils sont encadrés par un professionnel de terrain et sont des moments d'échanges et de travail sur soi au sein d'un petit groupe. Cela permet aux participants d'acquérir des techniques et des outils utilisables dans leur quotidien. Ce sont des ateliers qui s'inscrivent dans la démarche du centre : intégratifs et interdisciplinaires.
- Des **bilans psychotechniques** : ils correspondent à une évaluation des compétences, aptitudes et des caractéristiques de la personnalité des sujets. Cela permet une meilleure orientation et une connaissance des capacités des enfants, adolescents mais aussi des adultes dans une recherche d'emploi par exemple. Le CPJ possède dans ce cadre d'une grande testothèque et peut également proposer à toute personne une évaluation de ses aptitudes psychologiques et de ses compétences.

- **Le pôle formation**

Le CPJ propose différents types de formation toujours dans ce but de compétences en constante évolution et dans l'enrichissement des pratiques des professionnels de santé.

Ces formations peuvent s'adresser aussi bien aux professionnels du domaine de la santé (sciences humaines et de la santé, psychologues, personnels soignants), qu'aux étudiants ou aux membres d'entreprises ou du sport (managers, coachs, juristes, entraîneurs ...).

Les formations sont dispensées par des équipes pédagogiques constituées de spécialistes qu'ils soient universitaires ou non, reconnus dans leur domaine, avec une grande expérience du terrain ou des qualités pédagogiques [135].

A ce titre, le CPJ propose :

- Des **diplômes universitaires** (DU) ou **interuniversitaires** (DIU) validés par plusieurs conseils universitaires et possédant une valeur académique. Ces diplômes universitaires se déroulent en année universitaire sur des périodes allant de plusieurs mois à plusieurs années. Une dizaine de ces diplômes est proposée au centre sur de nombreux sujets : la psychothérapie EMDR et psychotraumatologie, sexualité, psychologie active, hypnose mais aussi les psychotraumatismes.
- Des **formations courtes** qui permettent aux professionnels une acquisition rapide des compétences et aptitudes. Ce sont des formations directement issues de la recherche scientifique courte (1 à 3 jours) menées par un formateur expert. Le CPJ propose un grand choix de formations courtes, dans des thématiques variées en lien avec la psychologie et la santé. On peut par exemple citer : la gestion du stress et des émotions, la phytothérapie dans les troubles anxieux et dépressifs, la communication, les techniques de yoga, la prise en charge des personnes confrontées à un évènement potentiellement psychotraumatique ...
- Des **formations sur-mesure** pour répondre au mieux aux besoins des professionnels en concevant avec eux des dispositifs de formation. Ainsi, l'équipe du centre accompagne la personne qui demande une formation pour réaliser celle qui répond aux besoins du demandeur dans différentes thématiques : psychologie et santé mentale, bien être et qualité de vie en entreprise, psychothérapies intégratives et modernes, outils d'intervention : prévention et prise en charge.
- **Le pôle recherche**

Il s'agit d'une infrastructure à disposition des chercheurs pour réaliser leurs projets concernant l'évaluation des prises en charge psychothérapeutiques. Il ne s'agit pas d'un laboratoire mais plutôt une plateforme méthodologique qui aide les structures de recherche en Sciences Humaines et Sociales. Ainsi, ce pôle possède un service d'expertise méthodologique et de soutien dans le domaine de la recherche et il permet d'accompagner les chercheurs dans toutes les étapes de leur projet [134].

Les projets de recherche du centre sont par exemple la psychothérapie EMDR et le cancer, la prise en charge des patients atteints de souffrances psychiques ...

E. Les structures d'aides mosellanes

Il existe de nombreuses associations et structures en Moselle venant en aide aux victimes, selon leur champ d'action, elles sont utiles aux victimes pour connaître leurs droits, les accompagner psychologiquement et dans leurs diverses démarches.

Ici, seront présentées les structures les plus importantes en Moselle de façon non exhaustive.

1. Les centres d'informations des droits des femmes et des familles (CIDFF)

Les CIDFF font partie d'un réseau national de proximité, et ils conduisent l'activité avec des partenariats associatifs et institutionnels locaux. Ils travaillent avec les services de l'État mais aussi les collectivités locales et territoriales.

Ces centres ont pour mission de favoriser l'autonomie sociale, professionnelle et personnelle des femmes et la promotion de l'égalité entre les femmes et les hommes.

Leurs champs d'action sont donc l'accès au droit, la lutte contre les violences faites aux femmes, l'apport d'un soutien à la parentalité, à l'emploi, à la formation professionnelle et la création d'entreprise [136].

En Moselle, il existe deux CIDFF : un pour la région messine et une autre situé en Moselle Est. Chacun de ces CIDFF possède des locaux permanents (à Metz et à Forbach) et ont également des permanences dans divers lieux recevant du public : hôpitaux de la région, maison de la justice et du droit, palais de justice, UMJ ...

Ces centres ont des intervenants multidisciplinaires (juristes, psychologues, intervenants sociaux) et dans le cadre de l'aide aux victimes les accompagnent dans leur parcours que ce soit juridique ou psychologique.

Bien que principalement porté sur la lutte pour les droits des femmes, le CIDFF en Moselle prend également en charge d'autres types de victimes : prise en charge des victimes transfrontalières, point de contact de l'association France victimes en Moselle, co-référent attentat prenant en charge les victimes d'attentats.

Ils ont aussi permis la création d'Inform'elles, un lieu département d'accueil à Metz qui permet la prise en charge des femmes victimes de violences conjugales [125].

2. L'association Thionvilloise d'aide aux victimes (ATAV)

Crée en 1985 sur le ressort du tribunal de grande Instance de Thionville, l'ATAV a pour mission d'apporter aux victimes d'infractions pénales une aide matérielle et morale. Elle est associée à l'Institut national d'aide aux victimes et de médiation.

Cette association emploie en permanence deux juristes et une secrétaire et l'accueil des victimes est assuré par des bénévoles qui ont suivi une formation spécifique. Il existe également une équipe qualifiée en charge du soutien psychologique [137].

Les victimes peuvent être reçues soit au siège de l'association, ou dans des lieux décentralisées (tribunal, maison de la justice et du droit, gendarmerie, police, urgences ...).

L'ATAV accueille tout types de victimes d'infraction pénales (vol, violences ...), mais aussi les accidentés de la route, et est également le co-référent attentat avec la CIDFF de la région Moselle [125].

Les missions de l'association sont l'écoute des victimes, l'information sur les démarches à suivre, l'aide et l'accompagnement des victimes tout au long du procès pénal, l'orientation si besoin (vers des avocats, vers d'autres associations spécialisées) et le soutien psychologique.

Comme vu précédemment, l'ATAV est également un mécène du centre Pierre Janet de Metz et leur collaboration permet de proposer des psychothérapies gratuites aux victimes d'infractions pénales avec difficultés financières à Thionville.

Par ailleurs, en collaboration avec d'autres associations, l'ATAV a permis l'ouverture du Lieu d'écoute et d'accueil (LéA) qui soutient les femmes victimes de violence à Thionville. C'est un espace confidentiel où les femmes peuvent s'informer sur leurs droits mais aussi peuvent trouver le soutien psychologique nécessaire à leur situation [137].

3. Autres

Il existe de nombreuses autres associations sur le territoire mosellans venant en aide à des victimes ou tout simplement à des personnes en souffrance psychologique.

On pourra par exemple citer :

- L'association **ATHENES** (association thionilloise pour l'essor de nouveaux espaces sociaux) de Thionville : elle accueille les sans-abris dans son centre d'hébergement et de réinsertion sociale et des lits médicalisés y sont ouverts et encadrés par un médecin, un infirmier, un travailleur social et un aide-soignant. L'association accompagne les personnes en difficulté sociale et financière aussi bien psychologiquement que pour leur parcours de réinsertion sociale [125].
- L'association **Couleurs Gaies** à Metz : c'est une association à but non-lucratif et indépendante qui fonctionne grâce au bénévolat. L'association permet l'information aux personnes LGBTQI+ et lutte contre les discriminations et violences dont elles sont victimes. L'association est un lieu d'échange et de partage très convivial permettant l'échange d'expériences. Chaque premier mercredi du mois, une permanence d'écoute et d'orientation juridique est tenue pour les jeunes de moins de 25 ans [138].

Conclusion

J'ai tenté dans la rédaction de cette thèse de dresser un tableau autour de l'état de stress post-traumatique afin d'améliorer la compréhension de cette pathologie psychiatrique spéciale.

De nos jours, les médias nous informent des actualités françaises et internationales et des violences à travers le monde dont nous taisions plus facilement l'existence il y a quelques années et dont les images rapportées étaient moindres.

Ces dernières années ont été lourdes en événements traumatisants : attentats de Charlie Hebdo, attentats parisiens du 13 novembre 2015, attentat de Nice en 2016, attentat de Strasbourg en 2018, hausse des féminicides en France en 2019, émeutes dans le cadre des manifestations françaises des gilets jaunes et contre la réforme des retraites, catastrophes naturelles mondiales et notamment incendies en Australie, et plus récemment la pandémie de la COVID-19 et les violences policières et sociales envers les personnes noires en Amérique et dans le monde.

Autant d'événements pour autant de personnes souffrant potentiellement d'ESPT et nécessitant une prise en charge.

Contrairement à d'autres pathologies, la prise en charge de ces sujets est interdisciplinaire : personnels hospitaliers, CUMP, psychothérapeutes, psychiatres, médecins généralistes, intervenants sociaux mais aussi juristes, juges, avocats, gendarmes et policiers dans le cadre d'infractions pénales. Sans oublier les pharmaciens qui accueillent chaque jour de nombreux patients avec leur histoire propre et leur traumatisme, et qui, par la proximité et la confiance qu'ils portent à leur pharmacien, se confient de façon spontanée.

Cette thèse m'a permis de mieux connaître et comprendre cette pathologie et de connaître les étapes de la prise en charge des patients dans l'espoir d'une guérison. Il me semblait nécessaire, en tant que professionnel de santé, de m'informer et de me former sur cette pathologie fréquemment rencontrée à l'officine afin de guider le patient vers des structures adaptées permettant sa bonne prise en charge.

Références

- [1] ABC Des psychotraumas. Savoir pour soigner : le trouble de stress post-traumatique, MONA Editi. Villers-les-Nancy, 2017.
- [2] Pinel P. Nosographie philosophique, ou la méthode de l'analyse appliquée à la médecine, JA Brosson. Paris, 1818.
- [3] Oppenheim H. Die traumatischen Neurosen, Hirschwal. Berlin, 1888.
- [4] Janet P. L'automatisme psychologique, Alcan. Paris, 1889.
- [5] Ferreri F., Agbokou C., Peretti C.-S., et Ferreri M. Psychotraumatismes majeurs : état de stress aigu et états de stress post-traumatique. EMC - Psychiatr., 2011, 8 (1), pp. 1-16.
- [6] Association American Psychiatric. Diagnosis and statistical manual of mental disorders. 3rd edition (DSM III). APA Press, Washington DC, 1980.
- [7] Association American Psychiatric. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th edition (DSM V). APA Press, Washington DC, 2013.
- [8] North C. S., Hong B. A., Downs D. L. PTSD: A systematic approach to diagnosis and treatment. Curr. Psychiatr., 2018, 17 (4), pp. 35-43.
- [9] "Grand Dictionnaire Terminologique." [en ligne]. Site disponible sur : http://www.gdt.oqlf.gouv.qc.ca/ficheOqlf.aspx?Id_Fiche=8873880. (Page consultée le 19-Nov-2019).
- [10] Du Roscoat E., Robert M., Stene L.E. *et al.* Les attentats de novembre 2015 à Paris : exposition aux images par les médias et symptômes de stress post-traumatique. Bull Epidémiol Hebd., 2018, 38–39, pp. 781–787.
- [11] Organisation mondiale de la santé (OMS). Classification internationale des maladies mentales, 10e révision., Masson. Geneve, 1992.
- [12] Josse E. Les syndromes psychotraumatiques , quoi de neuf dans la CIM-11 ?. 2019.
- [13] Lanius R. A., Brand B., Vermetten E. *et al.* The dissociative subtype of posttraumatic stress disorder: Rationale, clinical and neurobiological evidence, and implications. *Depress. Anxiety*, 2012, 29 (8), pp. 701–708.
- [14] Jolly A. Evénements traumatiques et état de stress post-traumatique une revue de la littérature épidémiologique. *Ann. Med. Psychol. (Paris)*., 2000, 158 (5), pp. 370–378.
- [15] Bui E., Tremblay L. Brunet A. *et al.* Course of post-traumatic stress symptoms over the 5 years following an industrial disaster : A structural equation modeling study. *J Trauma Stress*, 2010, 23 (6), pp. 759–66.
- [16] Vaiva G., Jehel L., Cottencin O. *et al.* Prévalence des troubles psychotraumatiques en France métropolitaine. *Encephale*, 2008, 34 (6), pp. 577–583.
- [17] Kessler K., Sonnega A., Bromet E. *et al.* Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 1995, 52 (12), pp. 1048–60.
- [18] Morris M. C., Compas B. E., Garber J. Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Psychol. Rev.*, 2012, 32 (4), pp. 301–315.
- [19] Jacobsen L. K., Southwick S. M., Kosten T.R. Substance use disorders in patients with posttraumatic stress disorder: A review of the literature. *Dual Diagnosis*, 2003, pp. 111–

- 123.
- [20] Chilcoat H. D., Breslau N. Investigations of causal pathways between PTSD and drug use disorders. *Addict. Behav.*, 1998, 23 (6), pp. 827–840.
- [21] Bonin M. F., Norton G. R., Asmundson G. J. G. *et al.* Drinking away the hurt: The nature and prevalence of PTSD in substance abuse patients attending a community-based treatment program. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry*, 2000, 31 (1), pp. 55–66.
- [22] Alonso J., Angermeyer M., Bernert S. *et al.* Prevalence of mental disorders in Europe: Results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, 2004, 109 (420), pp. 21–27.
- [23] Birmes P., Klein R. *Psychotraumatologie : Evaluation, Clinique, Traitement.* Dunod. Paris, 2006.
- [24] Ducrocq F., Vaiva G. De la biologie du trauma aux pistes pharmacologiques de prévention secondaire de l'état de stress post-traumatique. *Encephale*, 2005, 31 (2), pp. 212–226.
- [25] Coronas R., Gallardo O., Moreno M. J. Heart rate measured in the acute aftermath of trauma can predict post-traumatic stress disorder: A prospective study in motor vehicle accident survivors. *Eur. Psychiatry*, 2011, 26 (8), pp. 508–512.
- [26] Van der Hart O., Van Ochten J. M., Van Son M. J. M. *et al.* Relations among peritraumatic dissociation and posttraumatic stress: A critical review. *J. Trauma Dissociation*, 2008, 9 (4), pp. 481–505.
- [27] Bryant R. A., Creamer M., O'Donnell M. *et al.* Post-traumatic amnesia and the nature of post-traumatic stress disorder after mild traumatic brain injury. *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, 2009, 15 (6), pp. 862–867.
- [28] Bryant R. A. Early predictors of posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*, 2003, 53 (9), pp. 789–795.
- [29] Atwoli L., Stein D. J., Koenen K. C. *et al.* Epidemiology of posttraumatic stress disorder: Prevalence, correlates and consequences. *Curr. Opin. Psychiatry*, 2015, 28 (4), pp. 307–311.
- [30] INSERM, “Mémoire.” [en ligne]. Site disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/memoire>. (Page consultée le 20 janvier 2020).
- [31] Deschamps R., Moulignier A., Viret A.-C. Mémoire et ses troubles. *EMC - Neurol.*, 2011, 8 (2), pp. 1–15.
- [32] “Le cerveau à tous les niveaux.” [en ligne]. Site disponible sur : <https://lecerveau.mcgill.ca/intermediaire.php>. (Page consultée le 21 janvier 2020).
- [33] Goldbeter-Merinfeld E. La question des émotions. *De Boeck Supérieur*, 2002, 29 (2002/2), pp. 7–12.
- [34] INSERM, “Mémoire.” [en ligne]. Site disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/memoire>. (Page consultée le 30 janvier 2020).
- [35] Papez J.W. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry*, 1937, 38, pp. 725–43.
- [36] Braun K. The Prefrontal-Limbic System: Development, Neuroanatomy, Function, and Implications for Socioemotional Development. *Clin. Perinatol.*, 2011, 38 (4), pp. 685–

702.

- [37] Labar, K. S., Gatenby J. C., Gore J. C., *et al.* Human Amygdala Activation during Conditioned Fear Acquisition and Extinction: a Mixed-Trial fMRI Study to investigate amygdala function in human populations have produced inconsistent results across techniques. Whereas neuropsychological studies have repo. *Neuron*, 1998, 20, pp. 937–945.
- [38] LaBar K. S., LeDoux J. E., Spencer D. D. *et al.* Impaired fear conditioning following unilateral temporal lobectomy in humans. *J. Neurosci.*, 1995, 15 (10), pp. 6846–6855.
- [39] Pessoa L. Adolphs R. Emotion and the brain: Multiple roads are better than one. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2011, 12 (7), p. 425.
- [40] LaBar K. S., Cabeza R. Cognitive neuroscience of emotional memory *Nat. Rev. Neurosci.*, 2006, 7 (1), pp. 54–64.
- [41] Phelps E. A. Emotion and Cognition: Insights from Studies of the Human Amygdala. *Annu. Rev. Psychol.*, 2006, 57 (1), pp. 27–53.
- [42] Lindquist K. A., Kober H., Bliss-Moreau E. *et al.* The brain basis of emotion: A meta-analytic review. *Behav. Brain Sci.*, 2015, 35 (3), pp. 121–143.
- [43] Vaiserman A., Lushchak O. Neuroscience. *Encyclopedia of Biomedical Gerontology*, 2019, pp. 154-159.
- [44] Riedel G., Platt B., Micheau J. Glutamate receptor function in learning and memory. *Behav. Brain Res.*, 2003, 140 (1–2), pp. 1–47.
- [45] O’Dell T. J., Connor S. A., Guglietta R. *et al.* β -Adrenergic receptor signaling and modulation of long-term potentiation in the mammalian hippocampus. *Learn. Mem.*, 2015, 22 (9), pp. 461–471.
- [46] Palacios-Filardo J., Mellor J. R. Neuromodulation of hippocampal long-term synaptic plasticity. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2019, 54, pp. 37–43.
- [47] Strange B. A., Dolan R. J. β -Adrenergic modulation of emotional memory-evoked human amygdala and hippocampal responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2004, 101 (31), pp. 11454–11458.
- [48] David D. J., Gardier A. M. The pharmacological basis of the serotonin system: Application to antidepressant response. *Encephale*, 2016, 42 (3), pp. 255–263.
- [49] Luo R., Uematsu A. Weitemier A. *et al.* A dopaminergic switch for fear to safety transitions. *Nat. Commun.*, 2018, 9 (1), pp. 1–11.
- [50] Ledoux J. E. *Emotion circuits in the brain*. New York, 2000 pp. 155–184.
- [51] Moisan M. -P., Le Moal M. Le stress dans tous ses états. *Médecine/Sciences*, 2012, 28 (6–7), pp. 612–617.
- [52] Roumestan C., Gougat C., Jaffuel D. Glucocorticoids and their receptor: Mechanisms of action and clinical implications. *Rev. Med. Interne*, 2004, 25 (9), pp. 636–647.
- [53] Ulrich-Lai Y. M., Herman J. P. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2009, 10 (6), pp. 397–409.
- [54] Eustache F., Guillery-Girard B., Dayan J. Les liens ténus et complexes entre mémoire et émotions. *Anal.*, 2017,1 (1) , pp. 32–38.
- [55] Pitman R. K., Rasmusson A., Koenen K. *et al.* Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2012, 13 (11), pp. 769–787.
- [56] Rauch S. L., Shin L. M., Phelps E. A. Neurocircuitry Models of Posttraumatic Stress

- Disorder and Extinction: Human Neuroimaging Research-Past, Present, and Future. *Biol. Psychiatry*, 2006, 60 (4) pp. 376–382.
- [57] Kitayama N., Vaccarino V., Kutner M. *et al.* Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *J. Affect. Disord.*, 2005, 88 (1), pp. 79–86.
- [58] Garcia M., Bruno N., Grunenwald S. *et al.* Cortisol et état de stress post-traumatique. *Corresp. en MHDN*, 2012, 16 (1-2), pp. 26–30.
- [59] Yehuda R. Status of glucocorticoid alterations in post-traumatic stress disorder. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2009, 1179, pp. 56–69.
- [60] Sautter F. J., Bissette G., Wiley J. *et al.* Corticotropin-releasing factor in posttraumatic stress disorder (PTSD) with secondary psychotic symptoms, nonpsychotic PTSD, and healthy control subjects. *Biol. Psychiatry*, 2003, 54 (12), pp. 1382–1388.
- [61] Duval F., Crocq M., Guillon M. *et al.* Increased adrenocorticotropin suppression following dexamethasone administration in sexually abused adolescents with posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 2004, 29 (10), pp. 1281–1289.
- [62] R. Yehuda and J. LeDoux, “Response Variation following Trauma: A Translational Neuroscience Approach to Understanding PTSD,” *Neuron*, vol. 56, no. 1, pp. 19–32, 2007.
- [63] Southwick S. M., Bremner J. D., Rasmusson A. *et al.* Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry*, 1999, 46 (9), pp. 1192–1204.
- [64] Baker D. G., Ekhtator N., West S. *et al.* CSF Norepinephrine Concentrations in Posttraumatic Stress Disorder. *Am. J. Psychiatry*, 2001, 158, pp. 1227–1230.
- [65] Southwick S. M., Morgan C. A., Charney D. S. *et al.* Yohimbine use in a natural setting: Effects on posttraumatic stress disorder,” *Biol. Psychiatry* 1999, 46 (3), pp. 442–444.
- [66] Blanchard E. B., Kolb L. C., Prins A. *et al.* Changes in plasma norepinephrine to combat-related stimuli among vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 2012, 200 (9), pp. 737–739.
- [67] Yehuda R., Southwick S., Giller E. L. *et al.* Urinary catecholamine excretion and severity of ptsd symptoms in vietnam combat veterans. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 1992, 180 (5), pp. 321–325.
- [68] Nutt D. The psychobiology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*, 2000, 61 (5), pp. 24–29.
- [69] Ravindran L. N., Stein M. B. Pharmacotherapy of PTSD: Premises, principles, and priorities. *Brain Res.*, 2009, 1293, pp. 24–39.
- [70] Geuze E., Van Berckel B., Lammertsma A. *et al.* Reduced GABAA benzodiazepine receptor binding in veterans with post-traumatic stress disorder. *Mol. Psychiatry*, 2008, 13 (1), pp. 74–83.
- [71] Vaiva G., Boss V., Ducrocq F. *et al.* Plasma Levels and PTSD at 1-Year Follow-Up. *Am J Psychiatry*, 2006, 163, pp. 1446–1448.
- [72] Heim C., Nemeroff C. Neurobiology of post-traumatic stress disorder. *CNS Spectr*, 2009, 14 (1), pp. 13–24.
- [73] Auxemery Y. Les endophénotypes de l ’ état de stress post- traumatique : plusieurs dimensions cliniques pour des prises en charge spécifiques Posttraumatic stress disorder

- endophenotypes : several clinical dimensions for specific treatments. *Rev. Med. Brux.*, 2012.
- [74] Sher L., Oquendo M., Li S. *et al.* Higher cerebrospinal fluid homovanillic acid levels in depressed patients with comorbid posttraumatic stress disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2005, 15 (2), pp. 203–209.
- [75] Najavits L. M., Weiss R. D., Shaw S. R. The Link Between Substance Abuse and Posttraumatic Stress Disorder in Women: A Research Review. *Am. J. Addict.*, 1997, 6 (4), pp. 273–283, 1997.
- [76] Bowirrat A., Chen T. J. H., Blum K. *et al.* Neuro-psychopharmacogenetics and Neurological Antecedents of Posttraumatic Stress Disorder: Unlocking the Mysteries of Resilience and Vulnerability. *Curr. Neuropharmacol.*, 2010, 8 (4), pp. 335–358.
- [77] Haute Autorité de Santé. Affections psychiatriques de longue durée Troubles anxieux graves. *Guid. longue durée*, 2007.
- [78] Canceil O., Cottraux J., Falissard B. *et al.* Psychothérapie : trois approches évaluées. INSERM. 2004, 565 p.
- [79] Månsson K. N. T., Salami A., Frick A. *et al.* Neuroplasticity in response to cognitive behavior therapy for social anxiety disorder. *Transl. Psychiatry*, 2016, 6.
- [80] Bryant R. A., Ferlingham K., Kemp A. *et al.* Amygdala and ventral anterior cingulate activation predicts treatment response to cognitive behaviour therapy for post-traumatic stress disorder. *Psychol. Med.*, 2008, 38 (4), pp. 555–561.
- [81] Haour F. De Beaurepaire C. Summary: Scientific evaluation of EMDR psychotherapy. *Encephale*, vol. 42, no. 3, pp. 284–288, 2016.
- [82] R. Stickgold, “EMDR: A putative neurobiological mechanism of action,” *J. Clin. Psychol.*, 2002, 58 (1), pp. 61–75.
- [83] Auxéméry Y. Trois psychothérapies individuelles proposées en psychotraumatologie: Entre oppositions et suppositions de mécanismes d’action spécifiques et/ou communs ? *Ann. Med. Psychol. Paris.*, 2016, 174 (4), pp. 299–303.
- [84] Buchheim A., Viviani R., Kessler H. *et al.* Changes in prefrontal-limbic function in major depression after 15 months of long-term psychotherapy. *PLoS One*, 2012, 7 (3).
- [85] Levi O., Bar-Haim Y., Kreiss Y. *et al.* Cognitive-Behavioural Therapy and Psychodynamic Psychotherapy in the Treatment of Combat-Related Post-Traumatic Stress Disorder: A Comparative Effectiveness Study. *Clin. Psychol. Psychother.*, 2016, 23 (4), pp. 298–307.
- [86] Lhuillier P. Hypnose et syndrome psychotraumatique. 2014, pp. 1–7.
- [87] Fareng M., Plagnol A. Dissociation et syndromes traumatiques : apports actuels de l’hypnose. *Psn*, 2015, 12 (4), pp. 29–46.
- [88] Hilton L., Maher A., Calaiaco B. *et al.* Psychological Trauma : Theory , Research , Practice , and Policy Meditation for Posttraumatic Stress : Systematic Review Meditation for Posttraumatic Stress : Systematic Review and Meta-analysis. *Psychol. Trauma Theory, Res. Pract.* 2017, 9 (4), pp. 453–460.
- [89] Cramer H., Anheyer D., Saha F. J. *et al.* Yoga for posttraumatic stress disorder - a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 2018, 18 (1) pp. 1–9..
- [90] Powers M. B., Emmelkamp P. M. G., Virtual reality exposure therapy for anxiety disorders: A meta-analysis. *J. Anxiety Disord.*, 2008, 22 (3), pp. 561–569.

- [91] Marshall R. D., Beebe K. L., Oldham M. *et al.* Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: A fixed-dose, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry*, 2001, 158 (12), pp. 1982–1988.
- [92] Tucker P., Zaninelli R., Yehuda R. *et al.* Paroxetine in the Treatment of Chronic Posttraumatic Stress Disorder : Results of a Controlled, Flexible-Dosage Trial. *J Clin Psychiatry*, 2001, 62 (11), pp. 860–868.
- [93] Brady K., Pearlstein T., Asnis G. *et al.* Efficacy and safety of sertraline treatment of posttraumatic stress disorder: A randomized controlled trial. *J. Am. Med. Assoc.*, 2000, 283 (14), pp. 1837–1844.
- [94] Davidson J., Pearlstein T., Lonnberg P. *et al.* Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: Results of a 28-week double-blind, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry*, 2001, 158 (12), pp. 1974–1981.
- [95] Carlier P., Pull C., Les antidépresseurs dans le traitement de l'état de stress post-traumatique. *Ann. Med. Psychol. (Paris)*., 2008, 166 (9), pp. 747–754.
- [96] Elias S., Louville P., Navarre C. Traitement médicamenteux de l'état de stress post-traumatique *Revue de littérature. Act Med Int Psy*, 2001, 10 (18), pp. 311–318.
- [97] Neal L. A., Shapland W., Fox C. An open trial of moclobemide in the treatment of post-traumatic stress disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1997, 12, pp. 231–237.
- [98] Davidson J., Baldwin D., Stein D. *et al.* Treatment of posttraumatic stress disorder with venlafaxine extended release: A 6-month randomized controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2006, 63 (10), pp. 1158–1165.
- [99] Davidson J., Rothbaum B. O., Tucker P. *et al.* Venlafaxine extended release in posttraumatic stress disorder: A sertraline- and placebo-controlled study. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2006, 26 (3), pp. 259–267.
- [100] Richardson J., McIntosh D., Stein M. B. *et al.* L'état de stress post-traumatique : orientation du traitement sur la base d'une évaluation minutieuse des troubles physiques et mentaux comorbides. *Les Troubl. l'humeur l'anxiété*, 2010, 1 (6).
- [101] Pivac N., Kozarić-Kovačić D., Pharmacotherapy of treatment-resistant combat-related posttraumatic stress disorder with psychotic features. *Croat. Med. J.*, 2006, 47 (3), pp. 440–451.
- [102] Bosson J. V., Reuther E. T., Cohen A. S., The comorbidity of psychotic symptoms and posttraumatic stress disorder: Evidence for a specifier in DSM-5. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses*, 2011, 5 (3), pp. 147–154.
- [103] Hertzberg M. A., Butterfield M., Feldman M. *et al.* A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder," *Biol. Psychiatry*, 1999, 45 (9), pp. 1226–1229.
- [104] Kung S., Espinel Z., Lapid M. I. Treatment of nightmares with prazosin: A systematic review. *Mayo Clin. Proc.*, 2012, 87 (9), pp. 890–900.
- [105] Corne R., Mongeau R. Utilisation des psychédéliques en psychiatrie : lien avec les neurotrophines. *Biol. Aujourd'hui*., 2019, pp. 1–9.
- [106] Ot'abora G M., Grigsby J., Poulter B. *et al.* 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *J. Psychopharmacol.*, 2018, 32 (12), pp. 1295–1307.
- [107] Daly O. E. The use of stimulants in the treatment of Post Traumatic Stress Disorder:

- Case report. *Hum. Psychopharmacol.*, 2000, 15 (4), pp. 295–300.
- [108] Venance L., Maldonado R., Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. *M/S médecine Sci.*, 2004, 20 (1), pp. 45–53.
- [109] Cameron C., Watson D., Robinson J. Use of a synthetic cannabinoid in a correctional population for posttraumatic stress disorder-related insomnia and nightmares, chronic pain, harm reduction, and other indications: A retrospective evaluation. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2014, 34 (5), pp. 559–564.
- [110] Liriano F., Hatten C., Schwartz T. L. Ketamine as treatment for post-traumatic stress disorder: A review. *Drugs Context*, 2019, 8, pp. 1–7.
- [111] Guina J., Rossetter S. R., Derhodes B. J. *et al.* Winner of resident paper award 2014: Benzodiazepines for PTSD: A systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatr. Pract.*, 2015, 21 (4), pp. 281–303.
- [112] Résumé des caractéristiques du produit - Propranolol. [En ligne]. Site disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/R](https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/R). (Page consultée le 17 juin 2020).
- [113] Lonergan M. H., Olivera-Figueroa L. A., Pitman R. K. *et al.* Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: A meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci.*, 2013, 38 (4), pp. 222–231, 2013.
- [114] Pitman R. K., Sanders K., Zusman R. *et al.* Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biol. Psychiatry*, 2002, 51 (2), pp. 189–192,.
- [115] Vaiva G., Ducrocq F., Jezequel K. *et al.* Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biol. Psychiatry*, 2003, 54 (9), pp. 947–949.
- [116] Hoge E. A., Worthington J., Nagurney J. *et al.* Effect of acute posttrauma propranolol on PTSD outcome and physiological responses during script-driven imagery. *CNS Neurosci. Ther.*, 2012, 18 (1), pp. 21–27.
- [117] Reconsolidation therapy. [En ligne]. Site disponible sur : <https://www.reconsolidationtherapy.com/accueil>. (Page consultée le 17 juin 2020).
- [118] Brunet A., Ayrolles A., Gambotti L. *et al.* Paris MEM: A study protocol for an effectiveness and efficiency trial on the treatment of traumatic stress in France after the 2015-16 terrorist attacks. *BMC Psychiatry*, 2019, 19 (1), pp. 1–9.
- [119] Przybylski J., Sara S. J. Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behav. Brain Res.*, 1997, 84 (1-2), pp. 241–246.
- [120] Brunet A., Orr S. P., Tremblay J. *et al.* Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *J. Psychiatr. Res.*, 2008, 42 (6), pp. 503–506.
- [121] Brunet A., Poundja J., Tremblay J. *et al.* Trauma Reactivation Under the Influence of Propranolol Decreases Posttraumatic Stress Symptoms and Disorder. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2011, 31 (4), pp. 547–550.
- [122] Brunet A., Saumier D., Liu A. *et al.* Reduction of PTSD symptoms with Pre-reactivation propranolol therapy: A randomized controlled trial. *Am. J. Psychiatry*, 2018, 175 (5), pp. 427–433.
- [123] Lonergan M., Saumier D., Tremblay J. *et al.* Reactivating addiction-related memories under propranolol to reduce craving: A pilot randomized controlled trial. *J. Behav. Ther.*

- Exp. Psychiatry, 2016, 50, pp. 245–249.
- [124] Soeter M., Kindt M. An Abrupt Transformation of Phobic Behavior after a Post-Retrieval Amnesic Agent. *Biol. Psychiatry*, 2015, 78 (12), pp. 880–886.
- [125] Ministère de l'intérieur, "Schéma départemental de l'aide aux victimes Moselle," 2019. [en ligne]. Site disponible sur : <http://www.moselle.gouv.fr/Politiques-publiques/Securite-Defense-et-Risques/Securite-interieure/Aide-aux-victimes/Schema-departemental-de-l-aide-aux-victimes>. (Page consultée le 17 juin 2020)
- [126] Ministère de la justice. La déléguée interministérielle à l'aide aux victimes. 2017. [En ligne]. Site disponible sur : <http://www.justice.gouv.fr/delegation-interministerielle-daide-aux-victimes-12894/>. (Page consultée le 17-Jun-2020).
- [127] Haute autorité de santé. Certificat médical initial concernant une personne victime de violences. 2011, pp. 1–32.
- [128] Direction générale de la santé. INSTRUCTION N° DGS/VSS2/2017/7 du 6 janvier 2017 relative à l'organisation de la prise en charge de l'urgence médico-psychologique. Ministère de la santé et des sports., 2010, p. 58, 2010.
- [129] Tillaux A., Navarre C. Stress professionnel et intervenants d'un SAMU-SMUR. *Act Med Int Psy*, 2003, 4, pp. 110–113.
- [130] Vernier M. H. Des psy lorrains à l'écoute des victimes, après l'attentat de Strasbourg. *L'est Républicain*, 2018.
- [131] Auxéméry Y. Les différentes « voix » de l'ESPT. Du désert langagier à la psychothérapie. *Ann. Med. Psychol. (Paris)*, 2012, 170 (5), pp. 306–311.
- [132] Centre National de Ressources et de Résilience. [en ligne] Site disponible sur : <http://cn2r.fr>. (Page consultée le 31 mai 2020).
- [133] Castro D., Tarquinio C. Le Centre Pierre-Janet, un nouveau lieu dédié à la recherche et à la formation. *Le J. des Psychol.*, 2017, 349 (7), p. 61.
- [134] Tarquinio C., Auxéméry Y. Psychotherapy at university: openings and perspectives. Interview with Professor Cyril Tarquinio. *Evol. Psychiatr.*, 2020, 85 (1), pp. 81–89.
- [135] Centre Pierre Janet. [en ligne]. Site disponible sur : <http://centrepierrejanet.univ-lorraine.fr>. (Page consultée le 31 mai 2020).
- [136] Fédération nationale des CIDFF. [En ligne]. Site disponible sur : <http://www.infofemmes.com/v2/accueil.html>. (Page consultée le 01 juin 2020)
- [137] ATAV - Thionville. [En ligne]. Site disponible sur : <http://www.atav-thionville.fr>. (Page consultée le 01 juin 2020).
- [138] Couleurs Gaies. [En ligne]. Site disponible sur : <http://www.couleursgaies.fr>. (Page consultée le 04 juin 2020).

Annexes

Annexe 1 : PCL-5

Échelle de l'état de stress post-traumatique PCL-5 (Posttraumatic Checklist Scale)

Nom : Prénom : Âge : Sexe : Date : / / .

Instructions

Veillez trouver ci-dessous une liste de problèmes et de symptômes fréquents à la suite d'un épisode de vie stressant. Veuillez lire chaque problème avec soin puis veuillez entourer un chiffre à droite pour indiquer à quel point vous avez été perturbé par ce problème dans le mois précédent.

L'événement stressant que vous avez vécu était (décrivez-le en une phrase) : _____

Date de l'événement : ____ / ____ / ____

	Pas du tout	Un peu	Parfois	Souvent	Très souvent
1. Être perturbé(e) par des souvenirs, des pensées ou des images en relation avec cet épisode stressant.	1	2	3	4	5
2. Être perturbé(e) par des rêves répétés en relation avec cet événement.	1	2	3	4	5
3. Brusquement agir ou sentir comme si l'épisode stressant se reproduisait (comme si vous étiez en train de le revivre).	1	2	3	4	5
4. Se sentir très bouleversé(e) lorsque quelque chose vous rappelle l'épisode stressant.	1	2	3	4	5
5. Avoir des réactions physiques, par exemple battements de cœur, difficultés à respirer, sueurs lorsque quelque chose vous a rappelé l'épisode stressant.	1	2	3	4	5
6. Éviter de penser ou de parler de votre épisode stressant ou éviter des sentiments qui sont en relation avec lui.	1	2	3	4	5
7. Éviter des activités ou des situations parce qu'elles vous rappellent votre épisode stressant.	1	2	3	4	5
8. Avoir des difficultés à se souvenir de parties importantes de l'expérience stressante.	1	2	3	4	5
9. Perte d'intérêt dans des activités qui habituellement vous faisaient plaisir.	1	2	3	4	5
10. Se sentir distant ou coupé(e) des autres personnes.	1	2	3	4	5
11. Se sentir émotionnellement anesthésié(e) ou être incapable d'avoir des sentiments d'amour pour ceux qui sont proches de vous.	1	2	3	4	5
12. Se sentir comme si votre avenir était en quelque sorte raccourci.	1	2	3	4	5
13. Avoir des difficultés pour vous endormir ou rester endormi(e).	1	2	3	4	5
14. Se sentir irritable ou avoir des bouffées de colère.	1	2	3	4	5
15. Avoir des difficultés à vous concentrer.	1	2	3	4	5
16. Être en état de super-alarmer, sur la défensive, ou sur vos gardes.	1	2	3	4	5
17. Se sentir énervé(e) ou sursauter facilement.	1	2	3	4	5

Score total | _ | _ | _ | _ |

Annexe 2 : modèle de certificat médical

Modèle de certificat médical initial sur demande spontanée de la victime

**Ce certificat doit être remis à la victime uniquement
(ou son représentant légal s'il s'agit d'un mineur ou d'un majeur protégé,
et si le représentant légal n'est pas impliqué dans la commission des faits).
Un double doit être conservé par le médecin signataire.**

Nom et prénom du médecin : _____

Adresse : _____

Numéro d'inscription à l'ordre des médecins : _____

Je soussigné, Docteur _____ certifie avoir examiné Madame, Mademoiselle, Monsieur _____ (Nom, Prénom, date de naissance) _____¹, le _____ (date) _____, à _____ (heure) _____, à _____ (lieu : cabinet, service hospitalier, domicile, autre) _____²,

en présence de son représentant légal³, Madame, Mademoiselle, Monsieur _____ (Nom, Prénom) _____¹.

Cet examen a nécessité la présence d'un interprète (ou d'un assistant de communication), Madame, Mademoiselle, Monsieur _____ (Nom, Prénom) _____¹.

Il/Elle déclare⁴ « avoir été victime d'une agression _____, le _____ (date) _____, à _____ (heure) _____, à _____ (lieu) _____ ».

Description de l'examen clinique, la gêne fonctionnelle et l'état psychique.

Des examens complémentaires (_____)⁵ ont été prescrits et ont révélé _____⁶.

Un avis spécialisé complémentaire (_____)⁷ a été sollicité et a révélé _____⁸.

Après réception des résultats, un certificat médical complémentaire sera établi⁹.

Depuis, il/elle dit « se plaindre de _____ »¹⁰.

La durée d'incapacité totale de travail est de _____ (nombre de jours en toutes lettres) _____ à compter de la date des faits, sous réserve de complications¹¹.

Certificat établi, le _____ (date) _____, à _____ (heure) _____, à _____ (lieu : cabinet, service hospitalier, domicile, autre) _____², à la demande de Madame, Mademoiselle, Monsieur _____ (Nom, Prénom) _____¹ et remis en main propre.

Signature¹² et cachet
d'authentification

Joindre autant que possible schémas et photographies contributives, datées et identifiées (avec l'accord de la victime) et en conserver un double.

Le certificat médical initial ne dispense pas du signalement.

Le certificat médical initial ne dispense pas du certificat d'arrêt de travail pour les personnes exerçant une activité professionnelle.

¹ En cas de doute sur l'identité de la personne, préciser ces informations, entre guillemets, sous la forme « me déclare se nommer..., et être né(e) le... ».

² La date, l'heure et le lieu de l'établissement du certificat médical initial peuvent être différents de la date, l'heure et le lieu de l'examen. Il est important de les préciser dans tous les cas.

³ Si la victime est un mineur ou un majeur protégé.

⁴ Indiquer entre guillemets les déclarations de la victime (contexte, nature des faits, identité ou lien de parenté avec l'auteur des faits rapportés) et les doléances rapportées sans interprétation, ni tri – En cas de déclarations traduites par l'interprète (ou l'assistant de communication) susnommé, le préciser.

⁵ Mentionner les examens complémentaires réalisés.

⁶ Mentionner les résultats des examens complémentaires si ces résultats sont disponibles.

⁷ Mentionner les avis spécialisés complémentaires sollicités.

⁸ Mentionner les résultats des avis complémentaires sollicités si ces résultats sont disponibles.

⁹ À mentionner si les résultats ne sont pas disponibles lorsque le certificat médical initial est établi.

¹⁰ Indiquer entre guillemets les déclarations de la victime – En cas de déclarations traduites par l'interprète (ou l'assistant de communication) susnommé, le préciser.

¹¹ La durée de l'ITT doit être précisée sauf s'il est impossible de la déterminer.

¹² Signature à la main obligatoire.

Annexe 3 : Certificat médical initial délivré par le CUMP

Certificat médical initial de retentissement psychologique

Je soussigné(e), (Nom Prénom) _____, Docteur en Médecine,

Certifie avoir examiné le _____

A _____

Mme/M (Nom Prénom) : _____

Né(e) le _____

Demeurant : _____

Qui me dit avoir été exposé à :

Type d'événement (*attentat, accident, ...*) : _____

Lieu : _____

Date, heure et durée de l'exposition : _____

Niveau d'implication : _____

Présent sur les lieux : oui non

Blessures physiques : oui non

Proche blessé : oui non

Proche impacté : oui non

Proche décédé : oui non

Données de l'examen : voir ci-dessous *

***Symptômes immédiats :**

Angoisse - Pleurs - Tristesse

Sidération - Stupeur

Agitation - Panique - Confusion

Déréalisation - Dissociation - Activité automatique

Traitements éventuels depuis les faits : _____

***Symptômes ultérieurs :**

Troubles du sommeil - Difficultés de

concentration Conduites d'évitement - Phobie (transport)

Hypervigilance - Reviviscences

Sentiment de culpabilité

Arrêt de travail éventuel depuis les faits : _____

Au total, ce jour, il existe un retentissement psychologique : sévère modéré léger

Les lésions constatées ce jour et leur retentissement fonctionnel peuvent justifier d'une INCAPACITE TOTALE DE TRAVAIL (I.T.T psychologique, exprimée en nombre de jours de gêne fonctionnelle significative) de _____ (en lettres), [_____] jours (en chiffres)


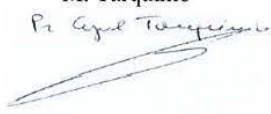



à compter de la date des faits (articles 222-7 à 222-16 du code pénal), sous réserve de complications. L'ITT sera réévaluée en tant que de besoin toutes les semaines.

Certificat remis en main propre à l'intéressé.

Signature

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 21/09/2020

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Mathilde VUILLAUME</p> <p><u>Sujet</u> : PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENTS DE L'ETAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE - PRISE EN CHARGE DES VICTIMES EN MOSELLE</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme Isabelle LARTAUD, Professeur Directeur : M. Cyril TARQUINIO, Professeur Co-Directeur Mme Caroline PERRIN-SARRADO, Maître de Conférences</p> <p>Juge : Mme Laure ABENSUR, Médecin</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 19 août 2020</p> <p>Le Président du Jury Directeur de Thèse Mme Lartaud M. Tarquinio  </p> <p align="center">Co-Directeur de thèse Mme Perrin-Sarrado </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 25 . 08 . 2020</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pr. Raphaël DUYVAL </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 7 . 09 . 2020</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pierre MUTZENHARDT </p> <p align="right">N° d'enregistrement : 11319C</p>

N° d'identification : 11319C

TITRE

PHYSIOPATHOLOGIE ET TRAITEMENTS DE L'ETAT DE STRESS POST-TRAUMATIQUE - PRISE EN CHARGE DES VICTIMES EN MOSELLE

Thèse soutenue le 21 septembre 2020

Par Mathilde VUILLAUME

RESUME :

L'état de stress post-traumatique est le signe des réactions psychiques qui surviennent suite à un évènement considéré comme traumatique. Sa survenue dépend de mécanismes complexes impliquant notamment le processus de mémorisation et l'impact des émotions sur celui-ci. Depuis les attentats de 2015 en France, l'intérêt porté à ce trouble a pris de l'ampleur et de nombreuses victimes nécessitent une prise en charge. Ainsi, plusieurs traitements ont déjà fait leur preuve, notamment les psychothérapies, et d'un point de vue pharmacologique, seuls certains antidépresseurs ont obtenu une autorisation de mise sur le marché. Cependant, d'autres molécules semblent montrer un intérêt dans la prise en charge de l'état de stress post-traumatique et notamment le propranolol utilisé dans la thérapie de la reconsolidation. Par ailleurs, la prise en charge des victimes est essentielle immédiatement après l'évènement traumatique pour prévenir l'apparition de l'état de stress post-traumatique, ou au plus long cours pour la guérison du trouble déjà installé. Ce travail met en avant le parcours d'une victime au sein des réseaux judiciaires et médicaux du département de la Moselle, et présente notamment le Centre Pierre Janet de Metz, structure unique en France, qui accueille des patients souffrant d'état de stress post-traumatique.

MOTS CLES : État de stress post-traumatique, traumatisme, propranolol, Centre Pierre Janet, physiopathologie, pharmacologie, psychothérapie, Paris Mémoire Vive, mémoire, émotion.

Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme PERRIN-SARRADO Caroline		Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3
M. TARQUINIO Cyril		

<u>Thèmes</u>	1 – Sciences fondamentales	2 – Hygiène/Environnement
	3 – Médicament	4 – Alimentation – Nutrition
	5 – Biologie	6 – Pratique professionnelle