



HAL
open science

Étude de l'impact du protocole “ Paris Mémoire Vive ” chez des victimes souffrant de Trouble de Stress Post Traumatique : traitement par blocage de la reconsolidation mnésique ou thérapie d'exposition

Celia Boriello

► To cite this version:

Celia Boriello. Étude de l'impact du protocole “ Paris Mémoire Vive ” chez des victimes souffrant de Trouble de Stress Post Traumatique : traitement par blocage de la reconsolidation mnésique ou thérapie d'exposition. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02186197

HAL Id: dumas-02186197

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02186197>

Submitted on 17 Jul 2019

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.

FACULTE DE MEDECINE

**Etude de l'impact du protocole « Paris Mémoire Vive »
chez des victimes souffrant de Trouble de Stress Post Traumatique :
traitement par blocage de la reconsolidation mnésique ou thérapie d'exposition**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 18 Avril 2019 à Nice

Par

Celia BORIELLO

Née le 12/07/1990 à Nice (06)

En vue de l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Jury :

Monsieur le Professeur Michel BENOIT

Madame le Professeur Véronique ALUNNI

Monsieur le Professeur Christian PRADIER

Monsieur le Docteur Laurent GUGENHEIM

Monsieur le Docteur Laure STEFANINI

Président du Jury

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Assesseur et directrice de thèse

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

**Pédagogie
Recherche
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique
Pr DELLAMONICA jean
M. JOUAN Robin**

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HARTER Michel
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. LOUBIERE Robert
M. CHATEL Marcel	M. MARIANI Roger
M. COUSSEMENT Alain	M. MASSEYEFF René
Mme CRENESSE Dominique	M. MATTEI Mathieu
M. DAR COURT Guy	M. MOUIEL Jean
M. DELLAMONICA Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. DELMONT Jean	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DEMARD François	M. PRINGUEY Dominique
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TOUBOL Jacques
M . FRANCO Alain	M. TRAN Dinh Khiem
M. FREYCHET Pierre	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GASTAUD Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY

A Monsieur Le Professeur Michel BENOIT

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger ce travail. Je vous remercie pour la transmission de votre savoir et de votre expérience professionnelle lors de mon stage dans votre service, qui me seront d'une aide précieuse tout au long de mon parcours. Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur Le Professeur Christian PRADIER,

Je suis honorée que vous ayez accepté de faire partie de ce jury de thèse. Votre spécialité m'inspire beaucoup de respect. Soyez assuré de ma haute considération. Je tiens aussi à remercier Adeline MORISOT, biostatisticienne de votre Département de Santé Publique qui m'a énormément aidée et s'est montrée très disponible et bienveillante.

A Madame le Professeur Véronique ALUNNI,

Vous me faites l'honneur de prendre part à l'évaluation de ce travail et cet honneur est d'autant plus grand que je sais à quel point votre service a été impliqué dans le post-attentat. Soyez assurée de mon profond respect.

Au Docteur Laurent GUGENHEIM

Tu me fais l'honneur de juger ce travail. Je te remercie pour tes conseils avisés, et ta disponibilité au sein de ce protocole qui n'aurait pas abouti sur Nice sans ton implication. Je te remercie pour ta bienveillance. Sois assuré de mon estime et de ma sincère gratitude.

Au Docteur Laure STEFANINI

Tu me fais le plaisir de faire partie de ce jury de thèse. Je te remercie pour ta gentillesse, ta disponibilité constante, ton aide précieuse, et la confiance que tu m'as accordée en acceptant d'encadrer ce travail. Tes compétences professionnelles et tes qualités humaines ont été source de motivation pour moi dans l'élaboration de ce travail. J'ai beaucoup appris grâce à toi, toujours avec le sourire, et c'est pour cela que je tenais tout particulièrement à te remercier.

REMERCIEMENTS PERSONNELS

SOMMAIRE

LISTE DES ABRÉVIATIONS	14
-------------------------------	----

INTRODUCTION	15
---------------------	----

PARTIE THÉORIQUE : TSPT, THÉRAPIE D'EXPOSITION ET BLOCAGE DE LA RECONSOLIDATION MNÉSIQUE

A) COMPRENDRE LE TSPT	16
------------------------------	----

1) L'événement émotionnellement choquant et potentiellement traumatisant	16
2) Définition du TSPT : critères DSM-5	17
3) Épidémiologie : prévalence, facteurs de risques et de protection et comorbidités	18
4) Approche théorique et psychopathologique	19
a. Le modèle de conditionnement de Mowrer (1960)	19
b. Le modèle de structure de peur de Foa (1989)	21
c. Le modèle cognitif de Joseph (1995)	22
d. Le modèle de traitement de l'information d'Horowitz (1976)	24
e. Implication thérapeutique des différents modèles	24

B) TRAITER LE TSPT	26
---------------------------	----

1) Recommandations actuelles	26
a. Les traitements pharmacologiques	26
b. La psychothérapie	26
2) Traitement par thérapie d'exposition	27
a. Généralités et définitions	27
b. L'exposition in vivo pour diminuer l'évitement comportemental	29
c. L'exposition au souvenir du trauma pour diminuer l'évitement cognitif	31
3) Traitement par blocage de la reconsolidation mnésique	32
a. Physiologie de la mémoire	32
i. Organisation structurale de la mémoire	32
ii. Neurobiologie de la mémoire traumatique	33
iii. Modèle étiologique	35
iv. Consolidation et reconsolidation : concepts	36
b. Rôle du propranolol dans le blocage de la reconsolidation	37

PARTIE CLINIQUE : ETUDE CLINIQUE DE L'IMPACT DE LA PRISE EN CHARGE PAR LE PROTOCOLE « PARIS MEM »
--

A) INTRODUCTION	42
1) Hypothèses principale et secondaire	43
2) Objectifs principal et secondaire	43
B) MATÉRIEL ET MÉTHODES	44
1) Population	44
2) Intervention	46
3) Evaluation	48
a. Critère de jugement principal	48
b. Critère de jugement secondaire	50
4) Analyse statistique	52
a. Critère de jugement principal	52
b. Critère de jugement secondaire	53
C) RÉSULTATS	55
1) Echantillon	55
2) Critère de jugement principal : résultats d'efficacité	56
a. En post-traitement à V7	56
b. En suivi à V9	60
3) Critère de jugement secondaire : recherche de facteurs prédictifs	63
D) DISCUSSION	68
1) Résumé des résultats	68
a. Caractéristiques de la population	68
b. Concernant le critère de jugement principal	69
c. Concernant les index d'efficacité	70
d. Concernant les biais	71
e. Concernant le critère de jugement secondaire	74
2) Forces de l'étude	81
3) Limites de l'étude	82
4) Ouverture et perspectives	82
5) Retour des patients et du thérapeute	84
CONCLUSION	85
BIBLIOGRAPHIE	87
ANNEXES	100
SERMENT D'HIPPOCRATE	115
RÉSUMÉ	116

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAH : Allocation Adulte Handicapé
AC : Adényl Cyclase
ALD : Affection Longue Durée
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AP-HP : Assistance Publique Hôpitaux de Paris
CGI : Clinical Global Impression
CUMP : Cellule d'Urgence Médico-Psychologique
DSM 5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux), 5^e édition
ECG : ElectroCardioGramme
EDC : Episode Dépressif Caractérisé
EMDR : Eye-Movement Desensitization and Reprocessing, ou Désensibilisation et Retraitement par les Mouvements Oculaires
EQ-SD-SL : EuroQol Health measure
ESA : Etat de Stress Aigu
FC : Fréquence Cardiaque
HSCL-25 : Hopkins Symptom Checklist
IPP : Invalidité Permanente partielle
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
ITT : Incapacité Temporaire de Travail
IMAO : Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase
IMC : Indice de Masse Corporelle
MCT : Mémoire à Court Terme
MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées
MEDEC : MEDico-EConomique
MINI-S : Mini-International Neuropsychiatric Interview
MLT : Mémoire à Long Terme
PCL-5 : Posttraumatic Stress Disorder Checklist, version 5
PCL-S : Posttraumatic Stress Disorder Checklist, version S
PDEQ : Peritraumatic Dissociative Experience Questionnaire
PDI : Peritraumatic Distress Inventory
PTSD : Post Traumatic Stress Disorder
QFS : Questionnaire de Fonctionnement Social
R : Réponse / **S** : Stimulus
RS : Risque Suicidaire
TA : Tension Artérielle
TAG : Trouble d'Anxiété Généralisé
TAS : Trouble d'Anxiété Sociale
TCA : Trouble du Comportement Alimentaire
TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale
TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif
TP : Trouble Panique
TSPT : Trouble de Stress Post Traumatique
TUA/TUS : Trouble d'Usage d'Alcool /de Substances
WHOQOL : World Health Organization Quality of Life

INTRODUCTION

L'attentat du 14 juillet 2016 à Nice est une attaque terroriste au camion-bélier, revendiquée le 16 juillet par l'Etat Islamique. L'attaque a causé la mort de 86 personnes et fait 434 blessés physiques selon le bilan du 19 août 2016 des attentats de Nice. Des centaines de Niçois ont développé des troubles psycho-traumatiques liés aux événements dans les mois qui ont suivi. La notion de psychotraumatisme est en réalité très ancienne, et sa psychopathologie est présente dans toutes les cultures. Il est, depuis le conflit du Vietnam, considéré comme un véritable problème de santé publique. Dans les décennies suivantes, l'intérêt pour le psychotraumatisme ne cesse de croître devant la multiplication d'événements pouvant être sources de traumatismes psychiques : les attentats terroristes, mais aussi les catastrophes naturelles (le séisme, le tsunami de 2004, Fukushima le 11 Mars 2011 au Japon), les crashes aériens, ou bien les guerres.

Le psychotraumatisme est un sujet d'étude complexe, au centre de l'actualité psychiatrique puisqu'il représente de lourdes répercussions, médicales, sociales, économiques et humaines. Le traitement, que l'on souhaite aussi efficace que rentable fait l'objet d'une recherche permanente, en cognitivisme, neurobiologie, pharmacologie et nouvelles thérapies. Le traitement recommandé pour traiter le TSPT est la Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC, incluant l'EMDR – Eye Movement desentitization and reprocessing), et notamment par exposition. Cependant, des recherches récentes dans le domaine de la mémoire ont permis d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques. Une première étude dans ce domaine a permis de suggérer que le blocage de la reconsolidation pourrait diminuer les réactions psychophysiologiques du traumatisme chez des patients en état de stress post traumatique (Brunet et al., 2008).

L'objectif de ce travail de thèse est de mesurer l'impact du protocole Paris MEM sur la patientèle niçoise et des alentours, violemment touchée par l'acte terroriste du 14 juillet 2016. Il s'agit d'une étude ancillaire, ayant pour but, d'une part de démontrer que l'utilisation du protocole Paris MEM consistant en l'administration du traitement à l'essai (par blocage de la reconsolidation mnésique par propranolol) permet d'améliorer les symptômes post-traumatiques chez des patients atteints de TSPT. La seconde partie de ce travail cherche à mettre en évidence certains facteurs prédictifs d'amélioration clinique voire de résilience

PARTIE THEORIQUE : TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE, BLOCAGE DE LA RECONSOLIDATION MNÉSIQUE ET THÉRAPIE COGNITIVO-COMPORTEMENTALE

A. Comprendre le Trouble de Stress Post-Traumatique

1. L'événement émotionnellement choquant et potentiellement traumatisant

Le terme « traumatisme » appliqué à la chirurgie signifie la « transmission d'un choc mécanique exercé par un agent physique extérieur sur une partie du corps et y provoquant une blessure ou une contusion » (Crocq, 1999). Transposé à la psychopathologie, il devient un « traumatisme psychologique », soit la « transmission d'un choc psychique exercé par un agent psychologique extérieur sur le psychisme et y provoquant des perturbations psychopathologiques, transitoires ou définitives ».

L'événement traumatique est caractérisé par deux éléments : 1) la confrontation du sujet à une situation de menace ou d'anéantissement pour lui-même ou autrui et 2) qui entraîne l'envahissement du psychisme par une frayeur, un effroi, qui constitue une rupture dans la continuité, une confrontation directe ou indirecte avec le réel de la mort (et de ce fait, à la difficulté à se représenter sa propre mort).

A noter qu'on différenciera l'événement traumatisant, où la victime est confrontée à l'image de sa propre mort, souvent liée à ce qu'elle peut voir autour (blessés, décédés, mutilés, sauveteurs...), à l'événement stressant, d'intensité moindre.

L'impact traumatique peut se manifester par :

- des troubles immédiats brefs, qui durent quelques minutes et peuvent s'exprimer par différentes réactions pathologiques transitoires : accès de panique, réaction agressive, accès d'allure maniaque, ou bien sidération, agitation improductive, fuite panique,

déréalisation, détachement, dépersonnalisation et automatisme souvent intégré dans un syndrome appelé « dissociatif péritraumatique ». Ils peuvent aller jusqu'à une psychose aiguë réactionnelle brève.

- un Trouble de Stress Aigu (TSA) dont la durée n'excède pas un mois. C'est un bon prédicteur de TSPT ultérieur, surtout lorsqu'il s'accompagne d'un trouble de dissociation ou de détresse péritraumatique.
- un Trouble de Stress Post Traumatique (TSPT), détaillé par la suite.

En conclusion, on pourra retenir la définition proposée par Crocq qui définit le traumatisme psychique ou trauma comme un phénomène d'effraction du psychisme, et de débordement de ses défenses par les excitations violentes afférentes à la survenue d'un événement agressant ou menaçant pour la vie ou l'intégrité (physique ou psychique) d'un individu, qui y est exposé comme victime, témoin ou acteur.

2. Définition du TSPT : critères du DSM-5

Les confusions sont fréquentes lorsqu'il s'agit de qualifier le « stress », le « trauma », et « l'état de stress post traumatique ». Le stress relève du registre du bio-neuro-physiologique, alors que le trauma relève du registre psychologique. Sur le plan clinique, il n'y a pas d'équivalence entre ces deux registres. Souvent, le sujet qui réagit par un stress adapté à un événement agressant ne le vit pas comme un trauma, et inversement, le stress dépassé aboutira bien souvent à un vécu sur le mode traumatique, avec développement ensuite d'une pathologie psychotraumatique. Mais il n'existe pas de règle absolue dans ce domaine.

En 1980, on a vu apparaître dans le DSM-III, le terme de *Post-Traumatic Stress Disorder* ou PTSD pour désigner la névrose traumatique de la nosographie européenne. A partir de là, dans la nosographie du DSM et dans celle de la CIM-10, le concept d'état de stress post-traumatique désigne alors une perturbation mentale, supposée de nature biologique (c'est-à-dire un stress) consécutive elle aussi à une expérience de traumatisme psychique.

Le DSM-5 fait état avec précision de critères diagnostiques du Trouble de Stress Post Traumatique (annexe 4). L'exposition au traumatisme est nécessaire et peut être directe (vécu personnel de l'événement) ou bien indirecte (être témoin de l'événement vécu par d'autres, ou vécu d'une exposition répétée à des détails pénibles de l'événement). Les symptômes caractéristiques de l'état de stress post-traumatique sont : les symptômes intrusifs, les

symptômes d'évitement, les symptômes d'altérations négatives des cognitions et de l'humeur associées à l'événement traumatique, les symptômes d'hyperactivité neurovégétative.

On peut établir un diagnostic de TSPT si la durée de la perturbation est de plus d'1 mois, qu'elle entraîne une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement dans les domaines sociaux, professionnels, personnels, et qu'elle n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (médicaments, alcool) ou d'une autre condition médicale. Le diagnostic de stress post-traumatique ne peut être posé qu'un mois après l'exposition à l'événement traumatique. Lorsque l'exposition est plus récente (3 jours à 1 mois), un diagnostic de stress aigu est considéré.

3. Épidémiologie : prévalence, facteurs de risque et de protection et comorbidités

La prévalence du TSPT est de l'ordre de 0,7% selon l'enquête « Santé mentale en population générale » (SMPG), menée en France métropolitaine (Vaiva, 2008) taux proche de celui rapporté dans une population européenne pour l'étude ESEMeD. Cette prévalence est nettement supérieure en population nord-américaine, où la National Comorbidity Survey (NCS) a mis en évidence une prévalence vie entière du TSPT de 6,8% (Kessler, 2005). Certaines études retrouvent une prévalence plus élevée chez les femmes, entre 13 à 18% (Breslau, 2016). Ces chiffres sont extraits des données américaines et les valeurs retrouvées en France seraient moindres d'après certaines études, avec une prévalence de 4% chez les hommes et 8% chez les femmes (Alonso et al., 2004). Une des hypothèses serait une demande de soins plus élevée et culturellement mieux admise chez les femmes.

Les enquêtes SMPG, NCS et ESEMeD mettent en évidence que le TSPT est très souvent accompagné d'autres problématiques en santé mentale : 75 % des personnes présentant un PTSD ont au moins un trouble comorbide (Kessler, 2005). Dans cette population, les troubles obsessionnels compulsifs, la dépression et la dysthymie sont les plus fortement corrélés au PTSD. Dans l'étude SMPG, le trouble dépressif est également plus fréquent en présence du diagnostic de PTSD. 22,3% à 41,8% des patients souffrant de TSPT vont développer un abus ou dépendance à l'alcool ou aux drogues (Pietrzak et al., 2011), et 24,2% un trouble de personnalité de type état-limite (Pagura et al., 2010).

Suite aux attentats de Paris et Nice, environ un tiers des victimes, proches de victimes et

services de premiers secours a développé un TSPT (Carli et al., 2017) : de manière différée, plusieurs mois après le premier évènement, ou lors d'un deuxième évènement traumatique. Quant au pronostic, un tiers des patients guérit en trois mois, mais la durée moyenne d'un TSPT est de trois ans, sans toutefois tenir compte des éventuels traumatismes multiples. De plus, dans un quart des cas l'ESPT persiste au-delà de cinq ans (Kessler et al., 1995).

4. Approche théorique et psychopathologique

La question qui se pose est de savoir quel est le processus sous-jacent au développement des symptômes post-traumatiques qui surviennent à la suite d'un traumatisme psychique. Plusieurs approches du trouble et de sa psychopathologie ont été proposées – psychologique, psychanalytique, phénoménologique – mais nous nous concentrerons dans ce travail à l'approche cognitive et comportementaliste qui demeure au centre de notre prise en charge.

Les modèles comportementaux reposent sur les théories de l'apprentissage (apprentissage des réponses de la peur) et le conditionnement opérant (apprentissage du comportement de fuite). Les modèles cognitifs, eux, prennent leur origine à la fois dans la psychanalyse et dans la théorie de l'apprentissage et impliquent la modification des schémas internes qui interagissent avec les affects et les comportements. Les premiers modèles comportementaux et cognitifs ont été développés par Pavlov (1927, 1928), Mowrer (1939), Sheenan et Sheenan (1989) et Wolfe et Rowan (1988) et ont concerné surtout les attaques de panique, les troubles phobiques et l'agoraphobie.

L'intérêt d'identifier les facteurs et les mécanismes sous-jacents au développement du TSPT est d'envisager les différentes interventions cognitivo-comportementales destinées à traiter les victimes. Plusieurs modèles ressortent : Mowrer, (1960), Foa et al. (1989), Chemtob et al. (1988), Jones et Barlow (1990), Janoff-Bulman (1985), Joseph et al (1995), Horowitz (1976). Nous avons décidé de concentrer notre attention dans ce mémoire sur seulement quatre de ces modèles, qui nous ont paru particulièrement intéressants, modèles dont Brillon a fait une revue particulièrement détaillée en 1996.

a. Le modèle de conditionnement de Mowrer (1960)

Selon Pavlov et Skinner, dont sont largement inspirés les travaux de Mowrer, les modèles comportementaux reposent sur deux notions fondamentales, comme vues

précédemment : - l'apprentissage (apprentissage des réponses de peur) et - le conditionnement opérant (apprentissage du comportement de fuite). La « théorie des deux facteurs » de Mowrer (Mowrer, 1960) est développée dans son ouvrage : elle postule que l'anxiété s'installe d'abord par conditionnement classique aversif (1^{er} facteur) et s'entretient ensuite par le conditionnement opérant (2^e facteur) qui est un apprentissage par les conséquences de l'action. Les conditionnements, classique (Pavlov) et opérant (Skinner), sont au centre du développement de la réaction au traumatisme : le traumatisme est une situation de danger qui provoque des réactions émotionnelle et physiologique (peur, horreur), cognitive (sentiment de danger, d'impuissance, de mort) et motrice (fuite, attaque ou désinhibition). Dans cette situation initiale de peur et de danger, des stimuli (lieux, bruits, objets, couleurs, odeurs, cognitions, sensations...) vont être associés à l'événement traumatique selon le modèle de conditionnement classique : Stimulus → Réponse (S → R). Ils vont acquérir les propriétés aversives du stimulus inconditionnel (soit l'épisode traumatique). Par la suite, leur seule présence va déclencher une réponse conditionnelle : la même réponse anxieuse que l'événement déclenchant lui-même, c'est à dire une anxiété panique, de la détresse, de la peur, un sentiment d'impuissance ou de mort imminente. Par le mécanisme qu'il appelle de « *généralisation des stimuli* », un grand nombre de stimuli neutres peuvent être associés au trauma et devenir aversifs, et nous aide à comprendre pourquoi la victime peut développer des réponses anxieuses à des stimuli qui étaient pourtant absents lors du trauma.

La victime repère très vite que l'angoisse diminue lorsqu'elle évite ces situations qui déclenchent le souvenir. Elle va donc fuir pour ne pas ressentir cette émotion négative qui rappelle le trauma. Cette diminution émotionnelle renforce le comportement d'évitement : c'est ce qu'on nomme le renforcement négatif. Il en va de même pour tout comportement d'évitement et d'échappement qui a le potentiel de diminuer ou d'éliminer les réactions aversives : le détachement émotionnel, l'agressivité relationnelle, le repli social (annuler un rendez-vous), et les conduites d'addiction (alcool, drogues, qui permettent d'éviter les cauchemars ou les troubles du sommeil). Ils se répètent et risquent de s'amplifier par l'obtention du soulagement immédiat de l'anxiété.

Selon Brillon, ce modèle a des points positifs : il explique les réactions anxieuses à des stimuli inoffensifs mais anxiogènes, de même que la notion d'évitement. Cependant, le modèle n'explique en aucun cas les symptômes intrusifs, ni l'hyperréactivité neurovégétative

ou l'émoussement. De plus, il reste focalisé sur un aspect très « automatique » et comportemental de l'expérience traumatique (Brillon, 2010).

b. Le modèle de traitement émotionnel : la structure de peur d'Edna Foa (1986-1989)

La théorie de Mowrer a été revue et critiquée lorsqu'elle a été appliquée aux victimes de viol et aux anciens combattants du Vietnam. Foa et Kozak ont intégré de nouveaux concepts pour expliquer les mécanismes de peur (Foa et al., 1986). Ils décrivent un ensemble d'éléments, appelés « *structure de la peur* » qui est une interconnexion intégrée dans le réseau neuronal qui relie : 1) les stimuli associés au trauma (objets, sensations, odeurs...), 2) l'interprétation associée à ces stimuli ; 3) les réponses physiologiques et comportementales. C'est le fait d'attribuer une signification de danger à un lien stimulus → réponse, habituellement considéré comme neutre dans la structure de peur qui va donner le TSPT (Foa et al., 1989). La victime vit des flash-backs dérangeants de l'événement parce qu'un élément (bruit, odeur, image) est associé à l'événement traumatique et a réactivé sa structure de peur et donc, les souvenirs et sensations associées, expliquant les symptômes.

La structure d'échappement au danger (structure de peur) fonctionne comme un réseau dans la mémoire sur les réponses verbales, physiologiques et comportementales d'une part et sur la signification des signaux déclencheurs de peur et des réponses d'autre part. Les stimuli neutres deviennent alors dangereux (croyance) et provoquent la préparation au danger. Pour Foa et son équipe, cette « *structure de peur* » pathologique comprend des caractéristiques particulières : les réponses émotionnelles sont intenses, excessives, résistent aux modifications et ne s'atténuent pas avec le temps. Chez ces sujets qui présentent une anxiété pathologique, il y aura deux conséquences : tout d'abord, le sujet ne s'engagera alors plus dans les expériences qui suscitent la peur parce qu'il pense que l'anxiété persistera tant qu'il ne s'échappera pas de la situation ; ensuite, l'individu va interpréter tous les signaux déclencheurs et ses réponses comme très dangereux pour lui. Il anticipe de façon négative les conséquences de ces situations qui deviennent aversives : tous les stimuli présents au cours de l'événement traumatique sont interprétés par l'individu comme dangereux.

Selon Brillon (2007), la principale contribution de ce modèle réside dans son intégration du concept de « signification de danger » attribuée au lien stimulus - réponse. Cet apport cognitif intéressant permet d'expliquer la généralisation de la peur de la victime à des

situations et stimuli qui ne sont pas reliés à l'événement traumatique original. De plus, il explique bien les symptômes de reviviscence et les mécanismes d'évitement. Il s'agit par ailleurs d'un modèle intéressant car il est imagé, et permet aux victimes de conceptualiser leur structure de peur personnelle. Enfin, il est enrichi d'une composante cognitive, qui dépasse de ce fait un modèle purement comportementaliste et permet une compréhension plus nuancée du trouble.

c. Le modèle cognitif de Joseph et al., le système de croyance et les attributions (1995)

Comme nous l'avons vu, le modèle comportemental présente des failles et n'explique par le trouble dans son intégralité. Ceci nous amène à évoquer l'approche cognitive, qui vient compléter l'approche comportementale et apporter un nouvel éclairage sur le trouble.

Le modèle de Joseph et al. (1995) est particulièrement intéressant et place l'interprétation des causes, des enjeux et des conséquences de l'expérience traumatique par la victime au centre de cette théorie. L'interprétation va avoir des conséquences sur l'état émotionnel de la victime, ses cognitions et sa gestion du stress. Par exemple, une personne peut interpréter un événement comme une évasion chanceuse dont elle a bénéficié d'une certaine manière, tandis qu'une autre peut interpréter le même événement comme un malheur catastrophique qui lui donne le sentiment que la vie n'a plus de sens (Joseph et al., 1993). Ce modèle identifie six variables : l'événement traumatique, l'attribution causale de l'événement, des facteurs de personnalité, les émotions du sujet, les tentatives de gérer la détresse, et enfin le contexte et le soutien social.

Le trauma provoque une activation intense des émotions, que l'individu n'analyse pas immédiatement. Ses représentations se stockent en mémoire immédiate (syndrome intrusif). Dans un deuxième temps, à distance, la victime va décoder ces représentations et faire une attribution causale de l'événement, par la recherche de sens. La façon dont il expliquera l'événement aura un rôle à jouer sur l'apparition le maintien ou non, des symptômes d'impuissance. Cette théorie distingue les facteurs :

- internes (il considère en être la cause) vs externes,
- stables (attribution à un facteur qui persiste dans le temps) vs temporaires,
- globaux (attribution à un facteur qui affecte plusieurs enjeux) vs spécifiques.

L'individu qui attribue la cause des événements à des facteurs internes, stables et globaux aura une probabilité plus importante de développer des symptômes dépressifs, alors que l'individu qui attribue des facteurs externes, temporaires et spécifiques aux événements sera plus protégé.

Ce modèle est purement cognitiviste. Il a le mérite de mettre en évidence l'importance des interprétations dans le développement des symptômes post-traumatiques et peut constituer la base de stratégies de restructuration cognitive en TCC. Son point faible réside en sa difficulté à expliquer l'hyperactivation neurovégétative associée au trauma.

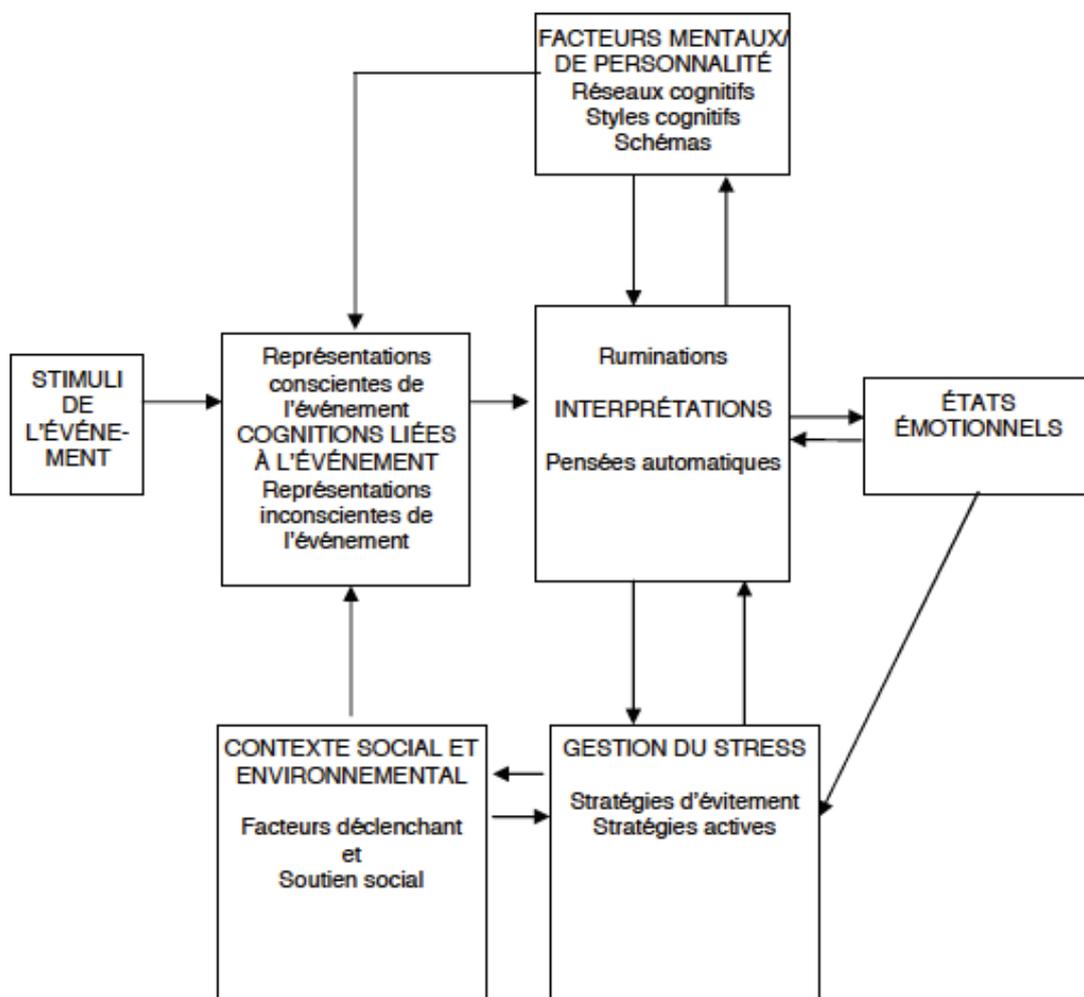


Figure 1 : Modèle étiologique du TSPT de Joseph, Williams et Yule (1997)

d. Le modèle de traitement de l'information d'Horowitz (1976)

Dans le modèle d'Horowitz (1976), il est considéré que face à l'expérience traumatique, la victime se retrouve incapable d'intégrer l'immense quantité d'informations dans son système cognitif habituel. Les symptômes naîtraient alors du dépassement du système cognitif. La disparition des symptômes dépendrait de la façon dont le sujet va intégrer l'expérience traumatique, en cinq étapes : la protestation, l'évitement, l'intrusion, l'oscillation et la résolution. Suite au traumatisme, un grand nombre de réactions submergent la victime, en créant beaucoup de détresse (rage, peur, colère, confusion), et une très importante « surcharge cognitive » : c'est suite à cela que survient la phase de protestation. La phase d'évitement est marquée par le déni et le détachement affectif qui traduit un mécanisme de défense afin de protéger l'intégrité et l'équilibre psychique de la victime. Dans cette phase, la victime montre le refus de faire face à la mémoire de l'événement. Des comportements pathologiques peuvent alors être associés : addictions, comportements de fugue, dissociation. Jusqu'à l'assimilation du souvenir traumatique, ou bien à son accommodation de celui-ci, le traitement de l'information traumatique reste en cours, et les données de l'épisode traumatique restent actives et font des retours à la conscience : c'est la phase d'intrusion. Le matériel cognitif intrusif se présentera à la conscience tant qu'il ne sera pas intégré. La réaction la plus fréquente alors observée est le retour à la phase précédente d'évitement. Ce phénomène répété va constituer la phase d'oscillation, consistant en une alternance entre phases d'intrusion et d'évitement permettant une intégration progressive de l'information traumatique. L'individu entame progressivement un processus de restauration de son équilibre. Enfin, dans la phase de résolution, l'individu retrouve sa cohésion interne, avec des états émotionnels plus nuancés.

Ce modèle a l'avantage d'expliquer de façon approfondie l'évitement cognitif et de bien conceptualiser cette tendance de la victime, de même que les symptômes de reviviscence. Il est beaucoup moins performant pour ce qui est des symptômes d'hyperréactivité neurovégétative. Son principal atout est de s'inspirer des étapes du processus de deuil, et d'évoquer la résolution du TSPT sous cet angle.

e. Implication thérapeutique des différents modèles

Chacune de ces conceptualisations théoriques offre de quoi améliorer la compréhension que nous avons du TSPT. Mais surtout, elles ont des conséquences sur le traitement.

Voici un tableau récapitulatif des différentes stratégies thérapeutiques préconisées par les auteurs selon la conception qu'ils ont de l'évènement traumatique et du développement du TSPT :

Modèle	Caractéristiques de l'évènement traumatique :	Développement du TSPT par :	Stratégie thérapeutique préconisée :
Mowrer	Stimulus inconditionnel aversif	Processus de conditionnement classique et opérant renforcement négatif de l'évitement	Exposition in vivo et en imagination afin de diminuer le renforcement de l'évitement, améliorer le contrôle
Foa	Stimulus inconditionnel aversif créant une structure de peur	Processus d'attribution de signification de danger à des associations neutres	Exposition in vivo et en imagination afin de diminuer le renforcement de l'évitement, améliorer le contrôle
Joseph	Evénement qui ne peut être intégré cognitivement et émotionnellement	Mauvaise interprétation de la cause, des conséquences et des émotions liées à l'évènement	Restructuration cognitive des interprétations, attributions et croyances fondamentales
Horowitz	Source d'informations massive non assimilable dans l'immédiat	Evitement, tendance à vouloir intégrer l'information à tout prix	Restructuration cognitive et travail au niveau des significations inconscientes

Tableau 1 : tableau récapitulatif des différentes stratégies thérapeutiques préconisées selon les modèles

B. Traiter le Trouble de Stress Post Traumatique

1. Recommandations actuelles

Après avoir détaillé les mécanismes psychopathologiques du TSPT, il va s'agir de voir comment le traiter. A ce jour, certains traitements sont recommandés dans la prise en charge du TSPT car ils ont démontré une efficacité.

a. Les traitements pharmacologiques

Les traitements pharmacologiques ont un effet limité. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont les plus couramment utilisés dans le TSPT et peuvent se montrer efficaces (Ipser et al., 2012) mais ont certains inconvénients à noter : l'induction de syndromes de sevrage, des effets secondaires (nausées, prise de poids, troubles sexuels) ce qui amène 25 à 32% des patients à les délaisser.

Le domaine de la recherche dans la thérapeutique du TSPT étant en plein essor, on voit de plus en plus de nouvelles pistes pharmacologiques se profiler, ce qui pourrait être très encourageant, notamment pour les patients ne pouvant pas recevoir les traitements pharmacologiques actuels, ou n'ayant pas répondu à la psychothérapie.

b. La psychothérapie

Empiriquement, les psychothérapies visant à aborder le récit des événements traumatiques ont montré une efficacité non négligeable et se sont avérées les plus validées pour le TSPT (Bisson et al., 2007).

La Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC) d'exposition reste la technique de choix pour le traitement du TSPT. Une méta-analyse (Van Etten et Taylor, 1998) qui regroupe 61 études montre une supériorité des psychothérapies sur les traitements pharmacologiques, et une supériorité des TCC par rapport à l'hypnose, la relaxation et la psychanalyse. Les patients bénéficiant de ce type de thérapie s'améliorent en moyenne de 52,6% sur les symptômes de TSPT en post-thérapie (Bradley et al., 2005). Il s'agit d'une thérapie qui comporte entre 10 et 12 séances de 90 minutes (Foa et al., 2007) et qui comprend de la psychoéducation sur le TSPT, l'apprentissage de la respiration diaphragmatique, l'exposition par imagination, l'exposition in vivo ainsi que des tâches à effectuer à la maison (devoirs maison).

La thérapie EMDR est aussi recommandée dans le TSPT, bien qu'il y ait moins d'études d'efficacité que pour les thérapies d'exposition. On observe une réduction moyenne des symptômes de TSPT de 60,4% en post-traitement (Bradley et al., 2005).

Cependant, malgré leurs qualités, ces thérapies souffrent de certains inconvénients. Les gains thérapeutiques ne sont pas stables dans le temps : selon une méta-analyse récente, les TCC requièrent 15,6 heures de traitement sur 6 à 14 semaines pour soigner le TSPT et ont un taux de rechute de 50% à un an (Bradley et al., 2005), ce qui n'est pas démontré dans d'autres études, qui montrent un maintien des résultats acquis jusqu'à cinq ans pour les TCC (TARRIER et Sommerfeld, 2004). D'autre part, dans la TCC d'exposition, on sait que 24 à 30% des patients abandonnent le traitement en cours de route (Bradley et al., 2005) laissant suggérer que le traitement est difficile à tolérer. En cumulant les taux d'abandon au traitement par TCC et l'absence de réponse positive au traitement par TCC, on note qu'en réalité, plus de 50% des patients souffrant d'un TSPT n'auraient pas de bénéfice suite à ce traitement (Kar, 2011). Seul un tiers des patients démontreraient une amélioration cliniquement significative à long terme (Bradley et al., 2005).

2. Traitement par thérapie d'exposition

a. Généralités et définitions

L'exposition est une stratégie thérapeutique qui tend à aider les patients à s'exposer aux éléments anxiogènes. Dans le TSPT, elle vise à exposer la victime à l'événement traumatique. Quatre critères sont à prendre en compte dans l'exposition :

- son mode (in vivo, en imagination),
- sa durée (courte ou longue),
- son degré d'intensité (graduelle ou intensive),
- le niveau de réponse physiologique engendré pendant celle-ci (aigu ou bas).

Le but de l'exposition est de diminuer ou supprimer les évitements en prouvant à la victime que l'anxiété diminue si elle affronte des éléments rappelant l'épisode traumatique. Il s'agit d'une stratégie thérapeutique puissante, ayant déjà fait ses preuves (Dugas, 2004 ; Rothbaum et al., 2000). L'étude Richards et al. (1994) montre une amélioration de 75 à 80% sur les symptômes post-traumatiques et de 65 à 75% sur les symptômes dépressifs, qui s'est maintenue dans le temps.

Nous nous concentrerons dans ce travail sur deux types d'exposition que nous détaillerons plus bas : l'exposition in vivo, et l'exposition en imagination au souvenir du traumatisme. D'une manière générale, et afin de ne pas être considérée comme une « technique sauvage », il sera toujours préférable d'utiliser une exposition graduelle et contrôlée. Foa et Rothbaum ont décrit un modèle d'exposition en insistant sur la notion de durée, essentielle dans l'exposition ; il s'agit de l'« exposition prolongée », synthétisée par Lopez, G., & Sabouraud-Séguin, A. (2016) dans leur ouvrage « *Traiter les psychotraumatismes* ». Ce mode d'exposition consiste à exposer le sujet aux émotions ressenties en le plaçant suffisamment longtemps en position stressante pour qu'il s'habitue à ses propres réactions émotionnelles, en utilisant soit le récit traumatique, soit l'exposition aux situations.

- **L'exposition au récit traumatique** : le thérapeute et le patient décident ensemble du point de départ de l'exposition. Le thérapeute va demander à la victime de restituer très minutieusement les faits, les émotions, les réactions physiologiques vécues sur le moment, en faisant un effort de souvenir. Le récit va se faire au présent, en employant le « je » afin d'être fidèle aux émotions. Le thérapeute peut poser des questions pour aider le patient à revivre le souvenir et le maintenir présent. La séance dure en pratique 20 minutes, durée nécessaire pour obtenir une atténuation nette des réponses physiologiques (tension, tachycardie, sueurs), comportementale (désir de fuite, d'arrêter la séance pour éviter l'exposition), et cognitive, à répéter sur une dizaine de séance, et la renforcer avec des expositions en autonomie.
- **L'exposition aux situations normales ressenties comme dangereuses** : on fait relever au patient tous les évitements (entre 5 et 10), qu'on notera selon leur intensité (de 0 aucune angoisse à 100 état de panique). On notera la signification donnée aux situations pour faire ressortir le fait qu'il s'agit souvent d'un évitement lié à une croyance erronée, qu'on pourra retravailler ensuite en restructuration cognitive. On va rétablir la liste par degré croissant d'intensité des évitement (thermomètre de la peur) et faire s'exposer le patient tous les jours, jusqu'à ce que l'angoisse diminue. Le but est que le sujet s'habitue et réorganise ses souvenirs d'une façon moins menaçante pour lui.

b. L'exposition in vivo pour diminuer l'évitement comportemental

L'exposition in vivo consiste à amener le sujet à se confronter directement au stimulus phobogène (ex : *un camion blanc*). Les expositions sont réalisées de façon progressive, allant de la situation la moins anxiogène (ex : *voir le trafic routier à la télévision*) à celle considérée comme habituellement insoutenable par le sujet (ex : *marcher sur un trottoir non protégé, à côté de la route où circulent les camions*). L'objectif est de provoquer une habitude puis une extinction de la réaction phobique.

Dans le TSPT, la victime utilise l'évitement (ex : *rester chez soi*) pour ne pas se retrouver exposée aux stimuli conditionnels anxiogènes pour elle (ex : *la vue d'un camion blanc*) : c'est le renforcement négatif. L'exposition agit à plusieurs niveaux :

- sur les stimuli neutres (remet en question la signification de danger qui leur est attribuée, modifie les associations dans la structure de peur)
- sur la généralisation des stimuli conditionnels (empêche leur formation dans la structure de peur)
- elle empêche l'évitement en favorisant le processus d'habituation (cf.)

Dans la pratique courante, on retiendra 4 situations où l'exposition in vivo sera très utile :

- quand la détresse face aux stimuli conditionnels sera très importante (ex : *bruit des roues de camion qui crissent*), parce qu'elle favorise la spécificité des stimuli, et permet de montrer à la victime qu'elle généralise à tort
- quand l'évitement est majeur (ex : « *je ne retournerai jamais dans un endroit avec de la foule* ») car elle va permettre de le diminuer
- quand la restructuration cognitive n'est pas suffisante
- quand les victimes font de l'« attention sélective », c'est-à-dire ne font attention qu'aux situations qui confirment leurs pensées irrationnelles (ex : « *chaque fois qu'un attentat a eu lieu, il y avait de la foule* »).

Comme sur la figure suivante, nous voyons que par l'exposition, la victime est confrontée à un élément anxiogène (ex : *la vue d'un camion blanc*), et sera donc aussi confrontée à la montée d'anxiété. La victime va donc devoir tolérer ces sensations d'anxiété et réalisera par constat que l'anxiété n'est pas un phénomène linéaire et ne se poursuivra pas indéfiniment.

Elle va finir par se stabiliser selon un plateau, qui va progressivement diminuer au fur et à mesure de l'exercice d'exposition. La victime va alors réaliser que ce qu'elle appréhendait (ex : *la percussio*n du camion dans la foule de piétons) ne se produit pas, qu'elle doit seulement supporter son anxiété, certes désagréable mais gérable, et ce, même en présence des stimuli conditionnels (ex : *odeur de pollution, bruit de moteur*). (Bouthillier et al., 2001).

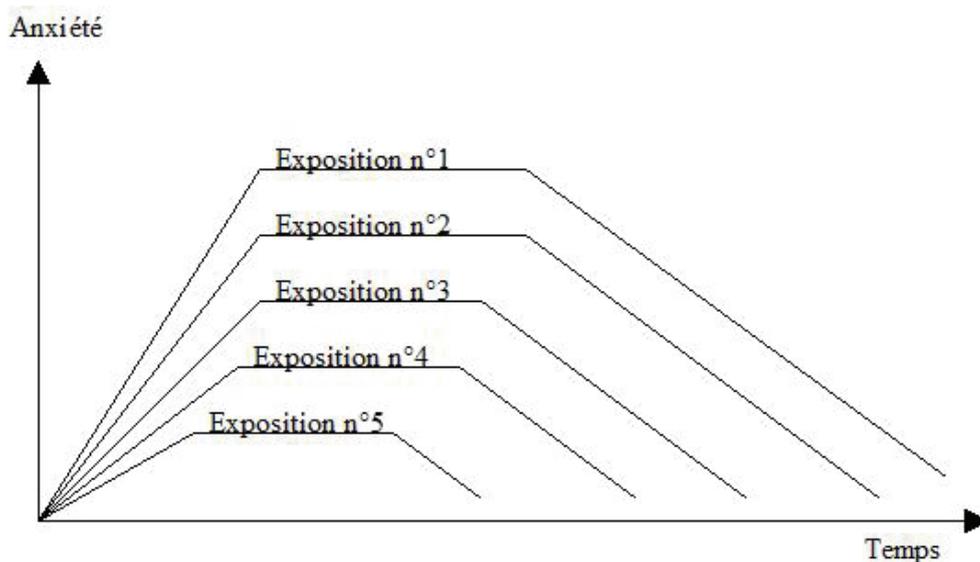


Figure 2 : courbe d'habituation (Bouthillier et al., 2001).

A court terme, l'habituation ne soulage pas la victime : les réactions émotives sont toujours présentes et très désagréables. A long terme, la victime va observer et répéter le phénomène ; elle constatera que son anxiété diminue au fur et à mesure des tentatives, et va s'habituer au mécanisme. Elle va remettre en question ses interprétations de danger, arrivera progressivement à déconditionner certains éléments anxiogènes en favorisant la spécificité plutôt que la généralisation : « Les camions blancs sont dangereux mais pas tous ». Enfin, l'exposition va faire prendre conscience à la victime qu'il existe une différence entre : « vivre les symptômes d'anxiété » et « revivre le traumatisme », « se mettre en position de vulnérabilité » et « perdre le contrôle ».

En pratique, la thérapie d'exposition se déroule en 3 phases : avant, pendant, après. Avant l'exposition, on observe et décrit avec la victime ses associations conditionnées (ex : « *un camion blanc est dangereux* »), on explique les mécanismes qui sous tendent son anxiété et l'évitement. L'exercice d'exposition in vivo, lui, consiste à créer une hiérarchie

d'exposition graduelle selon les situations qui génèrent plus ou moins d'anxiété, et d'exposer la victime à ces situations. En général, la séance dure 50 minutes, temps nécessaire pour activer le processus d'habituation et obtenir un bénéfice sur la séance. Après l'exercice d'exposition, on propose des exercices à la victime qu'elle devra exécuter pendant la semaine.

c. L'exposition au souvenir du trauma pour diminuer l'évitement cognitif

L'exposition en imagination a pour but d'amener le patient à visualiser de façon active l'objet ou la situation phobogène (ex : *une sirène de pompiers*). C'est un outil indispensable dans les protocoles d'exposition progressive, pouvant servir de première étape avant la conduite d'expositions in vivo. Les études sur le sujet restent cependant peu nombreuses et fragiles sur le plan méthodologique : absence de groupe contrôle, échantillon de faible taille, etc. Nous allons voir dans quels cas l'utiliser.

Dans certains cas, des reviviscences trop fortes de l'événement maintiennent la victime dans un état fragile, dans lequel l'exposition in vivo ou la restructuration cognitive ne sont pas recommandés. Les reviviscences véhiculent de l'horreur et beaucoup de souffrance lorsqu'elles surviennent, et le premier réflexe pour la victime est bien souvent de les « *mettre de côté* », d'« *essayer d'oublier* », d'« *aller de l'avant pour ne plus y penser* », et se manifeste par un évitement. Pendant un temps les victimes ont l'impression de fonctionner correctement dans la vie de tous les jours, alors qu'en réalité, on observe par ce biais une aggravation des reviviscences, un cercle vicieux dans lequel les significations de danger, de peur se maintiennent.

La technique de l'exposition au souvenir du trauma est utilisée pour réduire les symptômes de reviviscences, et d'une façon plus large, le syndrome intrusif. Elle a les mêmes vertus que l'exposition in vivo en matière de compréhension de l'événement, de remise en question des significations, de diminution d'activation de la structure de peur et d'habituation (Brillon, 2007). Certains auteurs ont comparé cette exposition et le processus qu'elle engendre à celui d'un travail de deuil, dans lequel l'endeuillé peut se remémorer des souvenirs sans que cela occasionne de détresse débordante.

Elle comporte 3 étapes :

- **1^e étape** : faire décrire l'événement traumatique au patient (ex : « *racontez-moi ce qui s'est passé la nuit du 14 juillet 2016* »), à le faire verbaliser à son rythme. Pendant qu'elle le racontera, on demandera le niveau d'anxiété (de 0 à 10) qu'elle ressent, afin de doser l'exposition, et de prévenir une éventuelle décompensation anxieuse ou dissociative. Si l'anxiété est trop importante, il sera possible d'utiliser des exercices de respiration ou de relaxation (cohérence cardiaque ou relaxation de Jacobson, dans notre cas). En fin d'exercice, on propose un retour sur l'exercice au patient, afin de faire le bilan de la séance, connaître son sentiment sur l'exposition. Il est possible de répéter ce récit sur la séance, ce qu'il trouvera moins difficile en général, qu'à la première exposition.
- **2^e étape** : exposer la victime à des éléments plus précis de ce trauma. Cette étape ne peut être franchie que si la précédente n'a pas provoqué l'apparition de symptômes inquiétants. Une description des faits au présent permet de reprendre le même encodage que la mémoire traumatique, et d'activer la structure de la peur de la même façon. De même qu'à la première étape, il est nécessaire d'évaluer l'anxiété de la victime, et de la soulager si celle-ci est trop importante.
- **3^e étape** : faire activer au patient sa structure de peur. Cette étape n'est possible que lorsque la victime a déjà pu s'habituer doucement à son souvenir traumatique. Sur cette étape, la narration du récit est jonchée de questions de la part du thérapeute qui demande plus de détails et approfondit le travail d'exposition (ex : « *qu'avez-vous ressenti alors ? Que vous a évoqué ce détail ?* »).

3. Traitement par blocage de la reconsolidation mnésique

Le protocole Paris MEM se base sur le concept de mémoire, que nous allons développer dans ce chapitre.

a. Physiologie de la mémoire

i. Organisation structurale de la mémoire

Plusieurs composantes viennent constituer la mémoire, qui correspondent à diverses structures cérébrales. On distingue :

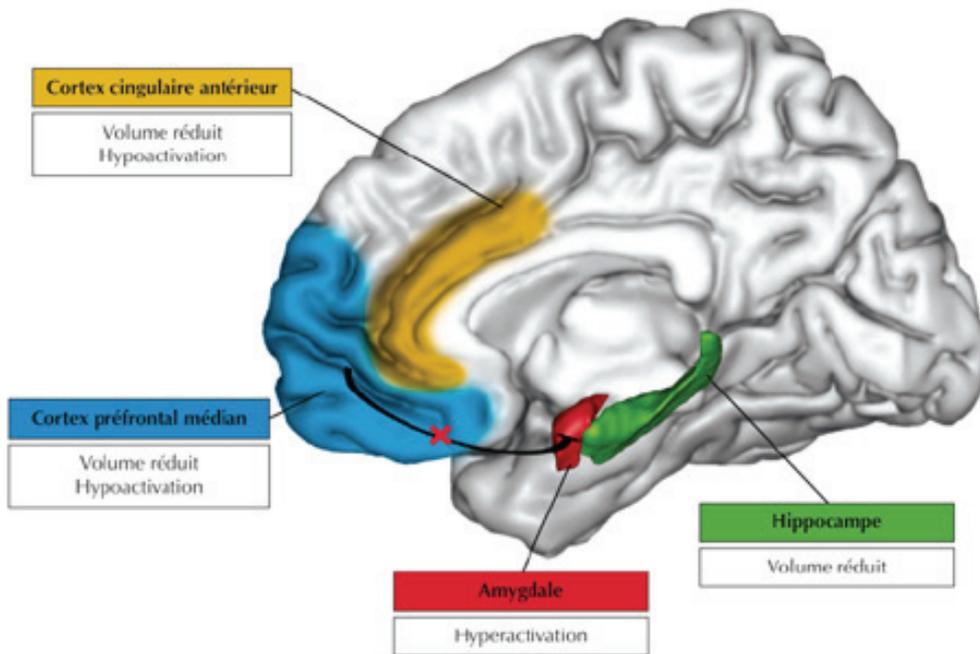
- ⇒ la **mémoire à court terme (MCT)** ou mémoire de travail, qui est un système mémoriel qui permet de garder l'information sur quelques minutes à quelques heures
- ⇒ la **mémoire à long terme (MLT)** qui permet de conserver l'information sur quelques jours à plusieurs années, et qui se divise en :
 - **mémoire déclarative** (explicite) qui permet la consolidation et récupération des souvenirs épisodiques autobiographiques.
 - **mémoire non déclarative** (implicite), inconsciente, qui englobe la mémoire procédurale, le système de représentation perceptive et la mémoire émotionnelle (ou mémoire du conditionnement classique), qui concerne les souvenirs d'événements menaçants ou qui suscitent la peur et qui permet de reconnaître le danger et de réagir face à lui.

Les liens existants entre MCT et MLT sont sujets de controverses. Néanmoins, certains auteurs évoquent le fait que pour être inscrite dans le cerveau l'information doit passer de la MCT vers la MLT, donnée qui nous sera utile dans la compréhension des processus de consolidation et reconsolidation.

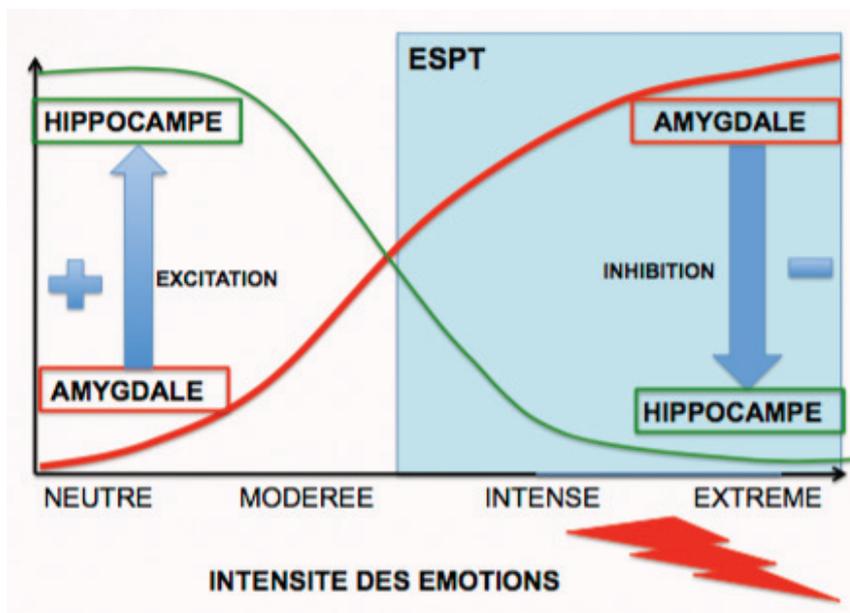
ii. Neurobiologie de la mémoire traumatique

Lors d'un événement traumatique, trois structures archaïques prédominantes du système limbique vont être activées :

- L'**hippocampe** : situé dans le lobe temporal médian, il est le lieu de l'encodage de la mémoire épisodique, et permet de mémoriser le contexte de l'événement
- L'**amygdale** : noyau situé dans la région antéro-interne du lobe temporal, elle permet la détection d'un danger et le comportement en conséquence, en induisant le système sympathique (sécrétion des catécholamines) et l'axe hypothalamo-hypophysaire (sécrétion de cortisol) ; par ailleurs, elle module la connotation émotionnelle de l'événement
- Le **cortex** : le cortex préfrontal médian joue un rôle dans l'extinction de la peur, tandis que le cortex antérieur permet la détection du danger.



L'activation coordonnée de l'hippocampe et de l'amygdale est nécessaire pour constituer la mémoire à long-terme des événements contenant une valence émotionnelle (Richter-Levin & Akirav, 2000).



Chez les sujets traumatisés, il existe des anomalies neuro-anatomiques de ces structures, observables à la fois en imagerie structurale mais aussi en imagerie fonctionnelle :

- L'hippocampe : on observe une atrophie hippocampique, conséquence de l'excès de cortisol relargué lors du stress et neurotoxique sur les neurones hippocampiques (McEwen, 2007), ainsi qu'une hypoactivité de l'hippocampe (Dégeilh et al., 2013)
- L'amygdale : on observe une hyperréactivité de l'amygdale, sans qu'il y ait d'altération anatomique notable de l'amygdale (Etkin & Wager, 2007) → tout stimulus en lien avec le souvenir traumatique entraîne une réactivité émotionnelle très intense (Clastot & Navarre, 2013).
- Le cortex : on observe une réduction de volume du cortex préfrontal et du cortex antérieur médian, conséquence du stress chronique lié à l'événement traumatique (Felmingham et al., 2009 ; Pitman et al., 2012 ; Kasai et al., 2008), ainsi qu'une hypoactivité du cortex pré-frontal et du cortex antérieur (Dégeilh et al., 2013)

iii. Modèle étiologique

La mémorisation s'articule en trois étapes : encodage, consolidation, récupération du souvenir. Lors de l'événement traumatique, il se produit une déconnexion entre l'amygdale et l'hippocampe, qui conduit à des troubles au moment de l'encodage du souvenir (Dégeilh et al., 2013) :

- Au niveau de l'hippocampe : la mémoire contextuelle stockée est diminuée et fragmentée
- Au niveau de l'amygdale : on observe une hypermnésie des émotions négatives et un biais attentionnel en faveur de la menace

Ceci ne permet donc pas d'intégrer de façon cohérente l'événement comme un souvenir classique (Brewin, 2011). L'encodage initial est pathologique, ce qui entraîne qu'à chaque rappel de celui-ci, le patient réexpérimente un état émotionnel identique (effroi, peur) à celui dans lequel il se trouvait au moment de l'encodage (Kroes et al., 2016).

D'autres travaux évoquent un mécanisme tout autre pour le syndrome intrusif observable dans le TSPT : les symptômes proviendraient d'une exposition à un moment où l'amygdale est hyperactivée et dissociée de l'hippocampe, ce qui entraîne une connotation émotionnelle exacerbée au moment de l'encodage initial. Par la suite, les reviviscences et les

cauchemars sont déclenchés par des stimuli internes ou externes. Ils surgissent en mémoire de manière automatique et involontaire à cause du défaut d'inhibition par le cortex préfrontal.

Les travaux de Pitman (1989) nous éclairent sur les liens existants entre TSPT et mémoire : il parle de « *défaillance du système de mémoire* ». Selon l'auteur, pour une victime des attentats du 14 juillet 2016, voilà ce qui se passerait : cette personne va sécréter en grande quantité des hormones de stress (cortisol, adrénaline et noradrénaline) qui consolident en excès l'événement traumatique, créant ainsi un souvenir excessivement vif, saillant en mémoire et réactivé facilement. Par ailleurs, l'image du camion blanc, qui autrefois représentait un stimulus neutre devient alors un stimulus conditionné pour cette personne. Chaque réactivation de l'événement traumatique, de manière interne (ex : *remémoration de l'attentat du 14 juillet*) ou de manière externe (ex : *un camion blanc qui passe dans la rue*) provoquera la production de ces hormones de stress qui augmenteront encore la force du souvenir traumatique, ce qui sera à l'origine d'un continuum pathologique : réactivation du souvenir traumatique → synthèse d'hormones du stress → augmentation de la force du souvenir ou de la réponse conditionnée (fuite, anxiété devant le camion, évitement) → augmentation de la probabilité de réactiver le souvenir des attentats, un cycle de surconsolidation, et qui amènerait à la chronicisation du TSPT.

L'étude Paris MEM évoque en quelque sorte la possibilité de « réparer » le souvenir en modulant progressivement la mémoire traumatique lors de la récupération et de la reconsolidation mnésique.

iv. Consolidation et reconsolidation mnésique : concepts

La transformation de la mémoire dite « labile » en mémoire dite « persistante » s'effectue en quelques heures via la synthèse protéique par l'expression de certains gènes (Kroes et al., 2016). La mémoire est dite « stable » lorsqu'elle est inactive, mais elle redevient « labile » quand elle est réactivée lors d'un rappel.

A l'état fragile, les souvenirs peuvent être modifiés, oubliés ou bien encodés dans la MLT. C'est dans cette période où la trace mnésique est dans un état labile, que le souvenir peut être rehaussé, ou bien à l'inverse, altéré. Le processus qui permettra l'encodage est nommé « consolidation ». Jusqu'à récemment, des souvenirs « consolidés » étaient réputés permanents. Cependant, des recherches sur l'animal et chez l'humain ont permis de montrer l'existence d'un phénomène, appelé « reconsolidation » des souvenirs. Il est postulé qu'un

souvenir déjà consolidé en MLT, s'il est remémoré, ne demeure pas figé : il pourra soit être à nouveau ré-encodé dans la MLT (il lui faudra alors être consolidé de novo afin de persister, soit modifié, soit atténué. Il serait ainsi possible en réalité d'agir sur un souvenir ancien et d'atténuer son intensité (théorie de la reconsolidation) de même qu'on peut le faire avec un nouveau souvenir (théorie de la consolidation). Chaque réactivation conduit à la reconsolidation d'une ancienne trace mnésique et non la consolidation d'un nouveau souvenir. C'est ce que montre une étude de Stickgold et al., au cours de laquelle un souvenir restait intact, alors que toute nouvelle consolidation mnésique était rendue impossible par blocage de la synthèse d'un facteur de transcription protéique au moment de la réactivation mnésique (Stickgold & Walker, 2007). De nouvelles informations peuvent être intégrées au souvenir passé grâce à la plasticité neuronale lors d'une réactivation mnésique. La charge émotionnelle associée au souvenir peut en particulier être modulée lors d'une réactivation, avant que le souvenir soit reconsolidé (Alberini, 2011). C'est ce principe qui est utilisé dans le blocage de la reconsolidation mnésique par propranolol.

b. Le rôle du propranolol dans le blocage de la reconsolidation

Le propranolol est le chef de file des β -bloquants de première génération. Il est non cardiosélectif et son caractère hautement lipophile lui permet de traverser facilement la barrière hémato-encéphalique, lui conférant une action centrale (McAinsh & Cruickshank, 1990). Il peut se fixer aux récepteurs β 1-adrénergiques situés dans le cortex, les noyaux cérébelleux, le tronc cérébral, ainsi bien qu'aux récepteurs β 2-adrénergiques dans le cortex et l'hippocampe.

Les indications d'autorisation de mise sur le marché sont l'hypertension artérielle, la prophylaxie des crises d'angor d'effort, le traitement au long cours après infarctus du myocarde, certains troubles du rythme cardiovasculaire, les manifestations cardio-vasculaires des hyperthyroïdies, le traitement de fond de la migraine, la prévention des hémorragies digestives par rupture de varices oesophagiennes, les tremblements essentiels, les manifestations fonctionnelles cardiaques à type de tachycardie et de palpitations au cours des situations émotionnelles transitoires (Vidal, 2017).

Les contre-indications sont la bronchopneumopathie chronique obstructive, l'asthme, l'insuffisance cardiaque non contrôlée, le choc cardiogénique, les blocs auriculo-ventriculaires des second et troisième degrés non appareillés ou sinoauriculaire, l'angor de Prinzmetal, la bradycardie, le phénomène de Raynaud et les troubles artériels périphériques, le phéochromocytome non traité, l'hypotension artérielle, l'hypersensibilité au propranolol. Il est également déconseillé en cas d'allaitement.

D'après les ouvrages de référence de pharmacologie, les effets centraux des β bloquants restent relativement mal connus. Nous allons voir comment cette molécule, grâce à son action centrale, peut agir sur le processus de reconsolidation mnésique.

Le propranolol va agir au niveau des récepteurs bêta-adrénergiques situés au niveau de la synapse neuronale, qui sont le site de fixation des hormones de stress (adrénaline, noradrénaline). Ces récepteurs sont couplés aux protéines G liées à l'activation d'adényl cyclase (AC). En se fixant à ces récepteurs, le propranolol va entrer en compétition avec les hormones du stress, et au niveau synaptique, il va empêcher l'AC de déclencher la cascade moléculaire nécessaire à la production de protéines nécessaires à la formation (consolidation) ou au maintien (reconsolidation) du souvenir émotionnel dans la MLT (Izquierdo, 1997), et ce, au niveau de l'amygdale. Sa concentration maximale est obtenue en 1 à 2 heures environ après l'administration orale (Brunton, Chabner, & Knollman, 2011), c'est pourquoi la séance de relecture du récit traumatique dans l'étude ParisMem est effectuée 60 à 75 minutes après la prise.

A plusieurs reprises, le propranolol a été expérimenté afin d'étayer la théorie de la consolidation mnésique chez des individus ayant vécu un événement traumatique. Il a été observé que la prise de propranolol dans les heures suivant le traumatisme diminue, trois mois plus tard, la force du souvenir traumatique, tel que manifesté par des réactions physiologiques plus faibles lors d'une tâche de provocation de symptômes (Pitman et al, 2002). La prise de propranolol dans les heures qui suivent le traumatisme a permis une diminution des symptômes auto rapportés 2 mois plus tard, avec moins de chance d'obtenir éventuellement un diagnostic de TSPT, comparé à un groupe contrôle (Vaiva et al., 2003). Ces études suggèrent que le propranolol permettrait de diminuer les risques de développer un TSPT.

D'autres travaux ont montré que lors des phases de consolidation et de reconsolidation, on observe un relargage massif des hormones de stress. L'hyperadrénergisme péri-traumatique contribuerait à augmenter la consolidation de la mémoire traumatique et donc la constitution ultérieure des troubles post-traumatiques (Ducrocq & Vaiva, 2005). La période durant laquelle les catécholamines peuvent moduler l'intensité de la consolidation n'est généralement que de quelques heures (Brunet et al., 2008). Si l'on diminue la concentration adrénérgique par injection de propranolol lors d'une réexposition à un stress, le souvenir reste intact mais sa connotation émotionnelle devient moins intense, sans pour autant perturber la composante cognitive et contextuelle du souvenir (Besnard, 2012; Debiec & Ledoux, 2004; Ronzoni, 2016; Soeter & Kindt, 2012). En particulier, une méta-analyse chez des volontaires sains montre que le propranolol interfère avec la consolidation et reconsolidation d'un souvenir émotionnel chez le sujet sain (N = 308) et diminue le rappel des éléments comportant une valence négative ou induisant la peur, dans les histoires, images ou listes de mots auxquels les sujets étaient exposés (Lonergan, 2013). Lors de la réactivation mnésique permettant la modulation du souvenir, la plasticité synaptique dure quelques heures, pendant lesquelles le propranolol peut moduler l'intensité émotionnelle.

Étant donné que les troubles psycho-traumatiques ont comme facteur étiologique une perception qui fait effraction et par la suite un souvenir péritraumatique éminemment négatif (Brunet, 2001) tout ce qui peut atténuer la force émotionnelle de ce souvenir comporte un intérêt thérapeutique. Plusieurs études menées par l'équipe canadienne du Professeur Brunet, responsable scientifique de l'étude Paris MEM, montrent l'efficacité du propranolol sur le blocage de la reconsolidation mnésique.

En 2008, lors d'un essai clinique randomisé en double insu, 19 patients présentant un TSPT écrivent le récit de leur traumatisme et se voient administrer du propranolol ou un placebo. Une semaine plus tard, ils sont réexposés à ce récit traumatique sous propranolol ou placebo selon leur groupe, et des marqueurs physiologiques de stress sont mesurés (fréquence cardiaque, conductivité cutanée, contraction musculaire faciale par électromyogramme). Tous les sujets souffraient de TSPT ; mais ceux qui avaient reçu le placebo ont présenté des réponses physiologiques typiques des victimes de traumatismes compliqués de TSPT, tandis

que les sujets ayant reçu du propranolol ont présenté des réponses physiologiques typiques de victimes de traumatismes sans TSPT. Il s'agit de la première étude montrant que la réactivation du souvenir traumatique sous l'influence du propranolol diminuait, une semaine plus tard, la réponse psychophysiological lors d'une séance d'imagerie guidée remettant en scène ce souvenir traumatique (Brunet, 2008).

A la suite de ce travail, trois essais cliniques ouverts ont été lancés, dont un avec des victimes non-remises du désastre industriel d'AZF (Toulouse), et ont permis de développer le protocole d'intervention clinique, avec comme résultat une diminution de symptômes posttraumatiques après seulement six séances de 10 à 15 minutes par semaine (Brunet, 2011), et maintenues au suivi à 6 mois.

En 2014, Brunet et collaborateurs publient une étude sur 22 patients présentant un TSPT, qui reçoivent une dose de propranolol hebdomadaire pendant 6 semaines ; ce traitement montre une diminution des scores de TSPT après traitement, ainsi qu'à 4 mois de distance (Brunet et al., 2014).

Dans la même lignée, trois essais randomisés en double insu ont été menés : au Canada, au Népal et en France. En France (Toulouse, Lille, Tours), l'étude porte le nom de « Réduc Trauma Multi » et est menée sous la supervision du Professeur Philippe Birmes. Elle a débuté juste avant les attentats de Paris et a subi une « levée d'aveugle » pour cause citoyenne.

Deux autres essais cliniques randomisés suggèrent aussi que le blocage de la reconsolidation est efficace pour traiter d'autres pathologies (émanant d'un souvenir aversif dans un cas et appétitif dans l'autre cas), soit les phobies et les addictions (Soeter, 2015 ; Lonergan, 2015).

En conclusion, les études chez l'animal et chez le sujet sain montrent que le propranolol bloque effectivement la reconsolidation mnésique. Trois essais randomisés en double insu suggèrent que le blocage de la reconsolidation permet de traiter avec succès le TSPT. Si certaines études n'ont pas obtenu de résultats positifs (Stein et al. 2007), c'est qu'a

priori, elles n'ont utilisé qu'une seule séance de traitement et de trop faibles doses de propranolol, ou qu'elles n'ont pas suffisamment réactivé le souvenir traumatique.

Ces recherches ayant précédé l'étude Paris MEM montrent que le propranolol, en limitant l'imprégnation adrénurgique au moment du rappel du traumatisme, permet de moduler la connotation émotionnelle. Le souvenir ainsi reconsolidé est associé à un contexte émotionnel plus apaisé que lors de l'encodage initial. Ce mécanisme permet de diminuer progressivement le TSPT même quand il est constitué.

PARTIE CLINIQUE : ÉTUDE DE L'IMPACT DU PROTOCOLE « PARIS MÉMOIRE VIVE » CHEZ DES VICTIMES SOUFFRANT DE TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE

A. Introduction

Comme nous l'avons vu dans l'introduction et dans la partie théorique, le psychotraumatisme est un sujet d'étude complexe, au centre de l'actualité psychiatrique avec un lourd coût en Santé Publique. Bien que la Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC axée sur le trauma), et notamment la thérapie d'exposition soit actuellement le traitement de référence en la matière, des recherches récentes dans le domaine de la mémoire ont permis d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques et notamment via l'usage des bêta-bloquants.

Le protocole de recherche Paris MEM, dont le responsable scientifique est le Professeur BRUNET, et l'investigateur coordonnateur en France est le Professeur MILLET a été proposé à titre de recherche pour tenter d'augmenter la capacité de prise en charge et d'offrir une alternative aux victimes des attentats, en offrant un traitement innovant. L'objectif est triple : humanitaire (traitement de plus de 400 personnes), de formation (formation de plus de 100 cliniciens), de recherche (étude d'efficacité, de coût-utilité). A ce jour, il existe de nombreux centres d'investigations cliniques, dont notamment 2 centres sur Nice (CHU et CH Sainte Marie).

L'étude Paris Mémoire Vive (Paris MEM) est une recherche biomédicale de cohorte de phase III de 24 mois, dans laquelle est évaluée l'efficacité de l'intervention innovante. Les participants sont évalués en pré et post traitement, puis lors d'un suivi à 3 et 12 mois. L'objectif principal de cette étude est une étude d'efficacité, et l'objectif secondaire est de montrer la faisabilité de la mise en place d'une offre de prise en charge innovante et performante (nombre de patients qui acceptent le nouveau traitement, taux d'abandon à 3 mois, taux de rechute lors du suivi à 12 mois, nombre de praticiens formés, amélioration de la

CGI par un évaluateur en simple aveugle, coût de la stratégie novatrice, surcoût rapporté à la variation de la qualité de vie).

Pour notre part, nous avons utilisé le patron de cette étude afin de pouvoir mesurer l'impact de ce protocole Paris MEM sur notre patientèle niçoise et des alentours, violemment touchée par l'acte terroriste du 14 juillet 2016. Il s'agit d'une étude ancillaire, c'est à dire intégrée dans le protocole principal, et dont l'objectif est l'évaluation de critères définis dans une sous-population choisie. Il s'agit d'une démarche exploratoire, en ouvert, sans groupe contrôle et unicentrique, qui même si elle prend en compte des critères d'efficacité, ne permet en aucun cas de déterminer d'une « efficacité du protocole » mais davantage d'en étudier l'impact sur la patientèle de notre échantillon à Nice.

1. Hypothèses principale et secondaire

L'hypothèse principale de ce travail de thèse est que l'utilisation du protocole Paris MEM consistant en l'administration du traitement à l'essai (par blocage de la reconsolidation mnésique par propranolol) permet d'améliorer les symptômes post-traumatiques chez des patients atteints de TSPT.

L'hypothèse secondaire est qu'il est possible de mettre en évidence certains facteurs prédictifs de la réponse au traitement, d'amélioration clinique voire de résilience.

2. Objectifs principal et secondaire

L'objectif principal de ce travail de thèse est donc d'évaluer les effets de l'administration du traitement par blocage de la reconsolidation mnésique chez des victimes souffrant de TSPT, en matière de diminution des symptômes post-traumatiques et de résilience, mesurée par la PCL-S, la CGI et l'échelle diagnostique de la MINI, en post-traitement (après 6 séances de traitement) et en suivi (à 12 mois) suite à l'intervention du protocole Paris MEM.

L'objectif secondaire est de mettre en évidence des facteurs prédictifs (épidémiologiques, cliniques ou psychométriques) de la réponse au traitement par blocage de la reconsolidation

mnésique. L'intérêt d'avoir choisi cet objectif secondaire nous est apparu suite au constat clinique de la diversité d'évolution de nos patients, étiqueté sous le terme de « TSPT » mais présentant des tableaux cliniques d'une grande diversité. La recherche de ces facteurs a été possible du fait d'une grande richesse de données de notre échantillon, qui ont rempli plusieurs questionnaires en début de protocole.

B. Matériel et méthodes

1. Population

Dans cette étude, les patients ont été recrutés au CHU de Nice, dirigé par le Professeur BENOIT, adressés dans les suite d'une consultation spécialisée en psychotraumatisme (consultation du Dr GUGENHEIM), d'une consultation de psychiatrie générale, ou bien suite à une consultation à la Polyclinique, là où sont adressées les consultations de post-urgence. D'autres patients ont téléphoné au CHU spontanément, suite à la médiatisation importante faite autour de ce protocole de recherche (documentaire d'Envoyé Spécial sur FR2, site internet de l'étude et ligne téléphonique, articles dans Nice Matin, campagne d'information). Les inclusions ont eu lieu entre février 2017 et octobre 2018.

Les critères d'inclusion du protocole étaient les suivants : homme ou femme de plus de 18 ans, en demande de soin, qui comprenait et savait lire le français, qui présentait un Trouble de Stress Post Traumatique (selon les critères du DSM-5), qui avait une Impression Clinique Globale (CGI) supérieure ou égale à 4 (item « modérément malade »), une PCL-S strictement supérieure à 44 et qui avait signé le formulaire de consentement.

Les critères de non inclusion dans les deux groupes étaient les suivants : sauvegarde de justice, tutelle ou curatelle, traumatisme crânien avec séquelles, grossesse ou allaitement, absence de contraception efficace, trouble mental grave (bipolarité ou trouble psychotique), risque suicidaire avéré, troubles cognitifs, toxicomanie aux opiacés ou dépendance alcoolique, traitement par antidépresseurs depuis moins de 2 mois, interaction médicamenteuse avec le propranolol déconseillée ou contre-indiquée, pas d'affiliation à un régime de sécurité sociale.

Les critères de non inclusion dans le groupe propranolol étaient les suivants : bradycardie < 45-55 bpm, tension artérielle systolique TAS <100mmHg, ECG anormal, risque suicidaire ou homicidaire, insuffisance cardiaque non contrôlée par le traitement, choc cardiogénique, bloc auriculoventriculaire de 2^e ou 3^e degré non appareillé, angor de Prinzmetal, maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire), diabète ou prédisposition à l'hypoglycémie, bronchite chronique (BPCO), emphysème ou asthme, phénomène de Raynaud ou troubles artériels périphériques, phéochromocytome non traité, hypotension artérielle, réaction adverse sous bêta-bloquant, ou réaction anaphylactique, ou prise d'un autre bêta-bloquant quelque soit la galénique.

Initialement, les patients touchés par les attentats de Paris du 13/11/15, par des attentats de nature terroriste, des actes de guerre ou de violence ou des actes apparentés chez lesquels un trouble psychotraumatique avait été objectivé selon les critères du DSM-5 étaient principalement concernés, mais les inclusions ont été élargies pour tout événement traumatisant.

C'est principalement la cohorte (cohorte 1) des patients bénéficiant du blocage de la reconsolidation, c'est-à-dire les patients 1) acceptant ce traitement, 2) sans contre indication aux bêta-bloquants, 3) n'ayant pas bénéficié d'ISRS 4) satisfaisant les autres critères d'inclusion, qui constituait le centre d'intérêt de l'étude, puisque ces patients constituaient a priori la population cible du traitement évalué. Cependant l'étude s'adressait à une autre catégorie de patients constituant une cohorte complémentaire. Cette cohorte (cohorte 2) était composée des patients satisfaisants les critères d'inclusion mais qui soit refusaient le traitement par blocage de la reconsolidation, soit ne pouvaient en bénéficier de par la présence d'un critère de non inclusion dans le groupe propranolol. Dans ce cas, leur étaient proposé des traitements de leur choix, consistant en un traitement pharmacologique ou une thérapie d'exposition à Nice, mais pouvant être une EMDR ou un autre type de thérapie selon les centres.

2. Intervention

Afin de traiter le TSPT des patients, nous utilisons les moyens mis à disposition par le protocole « Paris MEM ». Avant tout examen ou acte lié à la recherche, l'investigateur (psychiatre) recueillait le consentement libre, éclairé et écrit de la personne qui se prêtait à la recherche, lors de la visite d'inclusion, après un délai de réflexion suffisant.

Le traitement à l'essai est le blocage de la reconsolidation : réactivation du souvenir traumatique sous propranolol (AVLOCARDYL, 40mg, comprimés quadrisécables), avec une prise unique de 1mg/kg, 75 minutes avant le test du blocage de la reconsolidation. Le traitement de référence dit « traitement habituel » est le traitement par ISRS et/ou psychothérapie.

On compte une séance d'inclusion, 6 traitements hebdomadaires, 2 évaluations (pré et post traitement), et 2 suivis (à 3 et 12 mois), soit 10 visites au total.

Les séances V0 et V1 doivent se faire en présence d'un psychiatre (du fait d'un avis médical nécessaire), mais les séances de réactivation peuvent être exécutées par un psychiatre ou un psychologue formé. Professeur BRUNET a fait plusieurs interventions en personne au CHU pour former chaque membre participant au protocole.

L'organisation des séances se fait de la manière suivante (à noter : les échelles sont détaillées dans le chapitre « évaluation ») :

- Visite V0 (visite d'inclusion) : accueil du patient, présentation de l'étude, procédure de consentement, examen d'inclusion (examen médical, test de grossesse, ECG, diagnostic de TSPT selon le DSM-5, MINI, PCL-S (>44), évaluation du risque suicidaire, CGI en aveugle au traitement supérieure ou égale à 4), questionnaires (informations générales, habitudes de consommation d'alcool et drogues, niveau d'exposition traumatique à la PDI). A l'issue de la V0, un courrier était adressé au médecin traitant pour l'informer de l'inclusion du patient dans l'étude et pour le mettre en garde vis-à-vis de la prescription d'ISRS pendant la durée de participation du patient.

- Visite V1 (1^{er} traitement) : prise de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, collation, décision d'une posologie de propranolol adaptée à son poids, administration du traitement, remplissages des auto questionnaires par le patient (PCL-S, PCL-5, HSCL-25, EQ-5D-5L, WHOQOL-BREF, QFS, MEDEC, PDEQ), rédaction par le patient de son récit traumatique à la première personne du singulier et au présent de l'indicatif, remplissage de la CGI par le clinicien, relecture au clinicien du récit à 75 min (réactivation) après s'être assuré d'une fréquence cardiaque et d'une tension artérielle correctes pour le groupe propranolol, ou psychothérapie dans le groupe traitement habituel, débriefing de séance.
- Visites V2 à V6 (2^e, 3^e, 4^e, 5^e, 6^e traitements) : remplissages de la PCL-S par le patient et de la CGI par le clinicien, collation, administration propranolol, relecture par le patient de son récit traumatique rédigé à V1 à 75 min sous l'influence du propranolol pour le groupe propranolol, psychothérapie pour le groupe traitement habituel, débriefing de séance.
- Visite V7 (à 7 semaines ou 1 semaine après V6) : visite d'évaluation comprenant des échelles complétées par le clinicien (MINI, diagnostic DSM-5, CGI administrée par un tiers en simple aveugle, évaluation du risque suicidaire) et par le patient (PCL-S, PCL-5, PDI, HSCL-25, EQ-5D-5L, WHOQOL-BREF, QFS, MEDEC, habitudes de consommation).
- Visite V8 (à 3 mois) : visite-bilan pour établir la nécessité de soins.
- Visite V9 (à 12 mois) : visite d'évaluation comprenant des échelles complétées par le clinicien (MINI, diagnostic DSM-5, CGI administrée par un tiers en simple aveugle, évaluation du risque suicidaire) et par le patient (PCL-S, PCL-5, HSCL-25, EQ-5D-5L, WHOQOL-BREF, QFS, MEDEC, habitudes de consommation).

Tableau 1 : récapitulatif de la chronologie de la recherche

	Visite: V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9
	Semaine: 0 1 2 3 4 5 6 7 12 52									
Éligibilité / Consentement	c									
Examen médical	c									
Test de Grossesse	c									
ECG	c									
Choix du groupe	p									
Expo trauma - PDI (5 min.)	p							p		
Dx DSM-5 Checklist (5 min.)	c							c	c	c
Comorbidité - MINI (20 min.)	c							c	c	c
Consommation médicale – MEDEC (10 min.)		p						p	p	p
Sx ESPT – PCL-5 (5 min.)	p							p	p	p
Infos générales (5 min.)	p/c									
Évaluation globale CGI (1 min.)	t	c	c	c	c	c	c	t	t	t
Signes vitaux (2 min.)	c	c								
Sx ESPT - PCL-S (5 min.)	p	p	p	p	p	p	p	p	p	p
Sx détresse psy - HSCL-25 (5 min.)	p							p	p	p
Qualité de vie - WHOQOL-Bref (5 min.)	p							p	p	p
Handicap – EQ-5D-5L (5 min.)	p							p	p	p
Fonctionnement social – QFS (5 min.)		p						p	p	p
Risque suicidaire (1 min.)	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
Traitement groupe « propranolol » (10 min.)		c	c	c	c	c	c			

3. Evaluation

Chaque patient a bénéficié d'une évaluation à V7, soit à la 7^e semaine (ou 1 semaine après la V6). Le critère de jugement principal est défini par l'autoquestionnaire de la PCL-S, l'hétéroquestionnaire de la MINI, et le questionnaire de la CGI (rempli par le thérapeute ou par un examinateur en aveugle selon les séances).

Le critère d'évaluation secondaire est défini par toutes les données épidémiologiques cliniques et psychométriques en notre possession, issus de l'entretien d'inclusion et d'échelles psychiatriques validées.

a. Critère de jugement principal

Nous avons défini l'amélioration en plusieurs critères, selon les scores à la PCL-S, à la CGI et à la MINI :

- On parlait de **résilience** si le score à la CGI était égal à 1 ou 2, ou si le patient ne présentait plus de critères de TSPT à la MINI.
- On parlait **d'amélioration importante** si le score à la PCL-S était inférieur à 34 points ou si la diminution du score à la PCL-S était supérieure à 20 points.
- On parlait **d'amélioration significative** si le score à la PCLS était inférieur à 44 ou si la diminution du score à la PCL-S était supérieure à 10 points.
- A contrario, il n'existait **pas d'amélioration** si le score à la PCL-S était supérieur à 44, si le score à la CGI était de 3, 4, 5, ou s'il existait une diminution du score à la PCL-S inférieur à 10 points.

Les échelles utilisées dans notre travail sont les suivantes :

Le **Mini-International Neuropsychiatric Interview**, version simplifiée, ou MINI-S est un entretien diagnostique structuré, d'une durée de passation brève (moyenne 18,7 min. \pm 11,6 min. ; médiane 15 minutes), explorant de façon standardisée, les principaux troubles psychiatriques de l'Axe I du DSM. Les réponses attendues sont binaires : oui ou non. Le M.I.N.I. est divisé en modules identifiés par des lettres, chacune correspondant à une catégorie diagnostique.

La **Posttraumatic Stress Disorder Checklist, version S ou PCL-S** est l'outil d'auto-évaluation le plus utilisé actuellement dans le TSPT. La quantification de l'intensité des symptômes de TSPT proposée par cette échelle est d'une grande prédictibilité pour un diagnostic de TSPT (Ruggiero et al., 2006). Plusieurs études ont montré de bonnes propriétés psychométriques sur de nombreux échantillons cliniques (vétérans, étudiants, accidentés, victimes de violences, attentats terroristes, etc.). La consistance interne est égale à 0,94 (Blanchard, 1996). La validité convergente avec une échelle d'hétéroévaluation, la CAPS (Clinician Administered PTSD Scale) considérée comme le "gold standard" est égale à 0.93 (Blanchard, 1996). La validité discriminante a aussi été démontrée ainsi que la sensibilité au traitement (McDonald, 2010). Une étude préliminaire (Ventureyra, 2002) a comparé 113 sujets souffrant d'ESPT et 31 sujets issus de la population générale. Elle a montré une bonne validité empirique et une efficacité diagnostique très élevée (0,94) avec la note-seuil de 44

points pour le diagnostic de TSPT. Le participant doit rapporter pour chacun des 17 symptômes du TSPT l'intensité ressentie selon une échelle de modalités ordonnées (1 = pas du tout à 5 = très souvent) ; ainsi le score total peut aller de 17 à 85. Les 17 items peuvent être regroupés en 3 sous-échelles correspondant aux 3 sous-syndromes du TSPT : la répétition (items 1 à 5) correspondant au critère B du DSM-IV, l'évitement (items 6 à 12) correspondant au critère C et l'hyperactivité neurovégétative (items 13 à 17) correspondant au critère D. C'est un outil très intéressant pour les essais thérapeutiques. Elle permet une évaluation complète et des mesures répétées. Elle a été évaluée sur chaque séance dans le protocole Paris MEM.

La **Clinical Global Impression (CGI)** ou Echelle des Impressions Cliniques Globales permet une évaluation globale de l'état du patient. La CGI est très largement utilisée dans les essais cliniques et n'est en aucun cas réservée à un type spécifique de pathologie, mais s'adresse à la majorité des troubles mentaux. Dans son 1er item, coté de 1 à 7 (la cotation 1 correspondant à l'état normal), elle permet une bonne mesure globale de l'état du patient. Son 2ème item n'est coté qu'à partir de la deuxième cotation et propose à l'investigateur d'évaluer l'amélioration globale du patient par comparaison à son état lors de l'admission dans la recherche. Comme précédemment, cet item comporte 7 degrés quantifiés (de 1 = très fortement amélioré à 7 = très fortement aggravé).

Au total, pour chaque patient, on prenait en compte 6 critères, à V7 et V9 :

- Le score PCL-S : on étudiait alors si $PCL-S < 34$ ou 44 , et si la diminution était de plus de 10 ou 20 points (soit 4 critères)
- Le score CGI (soit 1 critère)
- La présence ou non de TSPT à la MINI (soit 1 critère)

b. Critère de jugement secondaire

Plusieurs questionnaires étaient proposés aux patients durant la durée du protocole Paris MEM, ce qui a permis d'avoir une cartographie précise de l'échantillon, avec notamment des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et psychométriques précises, et d'étudier certains facteurs comme pouvant entrer en compte dans l'évolution clinique.

La **liste des événements potentiellement traumatiques** est un auto-questionnaire que le patient remplit afin de préciser les antécédents traumatiques auxquels il a été confrontés. La liste étant longue (18 items), nous avons décidé de restructurer en 5 grandes catégories : antécédent d'agression sexuelle, antécédent de catastrophe naturelle, incendie ou explosion, antécédent d'accident de la route, antécédent d'agression physique, antécédent de mort subite ou de blessure grave.

La **Hopkins Symptom Checklist (HSCL-25)** est un auto-questionnaire mesurant le syndrome de détresse psychologique au cours des sept derniers jours.

Les **habitudes de consommation** sont un auto-questionnaire évaluant le risque d'addiction à l'alcool, au tabac, aux drogues, l'abus médicamenteux et à la caféine.

Le **Peritraumatic Dissociative Experience Questionnaire (PDEQ)** est un auto-questionnaire qui propose une mesure rétrospective de la perception de dissociation « durant et immédiatement après » un événement menaçant. Cette dimension recouvre les perceptions de dépersonnalisation, déréalisation, changement corporel ou altération de la notion du temps. Les items sont cotés sur une échelle de Likert en 5 points allant de 1 (pas du tout vrai) à 5 (extrêmement vrai). Le score total est la somme de tous les items. Un score à partir de 15 indique une dissociation significative.

La MINI nous a informés sur l'existence ou non d'un Episode Dépressif Caractérisé, d'un antécédent d'Episode Dépressif Caractérisé, d'une forme dissociative, d'un risque suicidaire, d'attaques de panique ou d'un Trouble Panique, de comportements agoraphobiques ou d'une agoraphobie, d'un Trouble d'Anxiété Généralisé, d'un Trouble d'Anxiété Sociale, d'un Trouble Obsessionnel Compulsif, ou de Troubles d'Usage d'Alcool ou de Substances.

Par ailleurs, nous avons possession des données suivantes pour tous les patients : sexe, âge, statut marital, niveau d'éducation, statut professionnel, précisions autour du type de traumatisme vécu (simple, complexe, du quotidien ou exceptionnel), et la durée d'exposition.

4. Analyse statistique

a. Critère de jugement principal

Toutes les informations recueillies ont fait l'objet de production de statistiques descriptives, par une biostatisticienne du CHU. Les données sociodémographiques, les comorbidités et les données psychométriques sont concernées.

Ces analyses ont été effectuées sur la population en intention de traiter, constituée de tous les sujets pour lesquels on disposait d'au moins une évaluation de la PCL-S, autre que celle de la visite V0.

6 indicateurs d'efficacité ont été analysés à l'issue de la passation des 3 échelles (cf chapitre « Evaluation »), d'abord en post-traitement (à V7) et en suivi (à V9) :

- le score à la CGI
- la présence ou absence de critères de TSPT à la MINI
- la diminution de la PCL-S > 10 points
- un score à la PCL-S < 44
- la diminution de la PCL-S > 20 points
- le score à la PCL-S < 34

Tous ces indicateurs ont été calculés dans chacune des deux cohortes de l'étude. La variable TOC n'a pas été prise en compte dans la mesure où aucun patient ne présentait ce trouble. La CGI sévérité à V0 n'a pas non plus été prise en compte car dans le groupe traitement habituel, tous les patients avaient une CGI sévérité à 5. Pour les variables continues, la moyenne et l'écart-type ont été calculés. Pour les variables catégoriques, les effectifs et pourcentages ont été calculés.

Dans le cas des variables numériques de ce travail :

- Quand la variable suivait une loi normale on a pu utiliser un test paramétrique :
 - o Quand les variables étaient égales, on a utilisé le Test de Student classique (comparaison de deux moyennes observées)
 - o Quand les variables étaient différentes, on a utilisé le test de Welch (dérivé du test de Student, pour une comparaison de deux moyennes observées avec des variances différentes)

- Quand la variable ne suivait pas une loi normale, on a utilisé le test non paramétrique de Wilcoxon : on faisait la comparaison de deux médianes observées.

Dans le cas des variables catégoriques de ce travail :

- Quand chaque case du tableau de contingence avait un effectif supérieur ou égal à 5 (règle de Cochran), on a utilisé un test paramétrique, et on a effectué alors le test du χ^2 d'homogénéité (comparaison d'effectifs observés).
- Dans les autres cas, on a utilisé un test non paramétrique : le test de Fisher.

b. Critère de jugement secondaire

Une régression logistique a été nécessaire. La régression logistique est l'un des modèles d'analyse multivariée les plus couramment utilisés en épidémiologie. Elle permet de mesurer l'association entre la survenue d'un événement (variable expliquée qualitative) et les facteurs susceptibles de l'influencer (variables explicatives). La mesure d'association calculée dans ce modèle est l'*odds-ratio* (ou rapport de cotes en français), qui quantifie la force de l'association entre la survenue d'un événement, représentée par une variable dichotomique, et les facteurs susceptibles de l'influencer, représentés par des variables explicatives. La régression logistique peut être univariée mais son intérêt réside dans son utilisation multivariée puisqu'elle permet, alors, d'estimer la force de l'association entre la variable dépendante et chacune des variables explicatives, tout en tenant compte de l'effet simultané de l'ensemble des autres variables explicatives intégrées dans le modèle. L'association ainsi estimée est dite « ajustée » sur l'ensemble des autres facteurs. Les variables d'intérêt sont d'abord analysées de façon univariée, puis les variables qui ont un p .value < 0.1 en univarié (qui expliquent la diminution de la PCLS), sont intégrées dans un modèle multivarié. Il est important de noter que comme nous avons un petit échantillon, nous ne pouvions pas mettre beaucoup de variables dans le modèle final.

En régression logistique, nous avons pris en compte plusieurs événements (outcome) :

- **Diminution de la PCLS de 10 points entre V0 et V7 (analyse uni et multivariée)**

4 patients n'avaient pas de score de PCLS à V7, on les a exclu de cette analyse. Nous n'avons pas pu analyser les données : statut professionnel, trauma simple vs complexe, TUS/TUA, car il n'y avait aucune donnée affirmative dans le groupe habituel.

- **Diminution de la PCLS de 20 points entre V0 et V7 (analyse uni et multivariée)**

Nous n'avons pas pu analyser les données : statut professionnel, groupe habituel vs propranolol, TUS/TUA, car il n'y avait aucune donnée affirmative dans le groupe habituel.

- **Score à la PCL-S < 44 à V7**

4 patients n'avaient pas de score de PCLS à V7, on les a exclu de cette analyse. Nous n'avons pas pu analyser les données : statut professionnel, trauma simple vs complexe, TUS/TUA, car il n'y avait aucune donnée affirmative dans le groupe habituel.

- **Score à la CGI à V7**

32 patients avaient la variable outcome CGI V7 présente, donc l'analyse n'a été effectuée que sur ces 32 patients là. Nous avons recodé le statut marital de façon à avoir 2 groupes : patients vivant seuls (veufs, séparés, célibataires) versus patients vivant en couple (mariés, en couple). Nous n'avons pas pu analyser les données : statut professionnel, trauma simple vs complexe, TUS/TUA car il n'y avait aucune donnée affirmative dans le groupe habituel.

- **Présence/absence de critères TSPT à la MINI à V7**

32 patients avaient la variable outcome CGI V7 présente, donc l'analyse n'a été effectuée que sur ces 32 patients là.

C. Résultats

1. Echantillon

31 patients ont reçu le traitement à l'essai, et 7 patients ont reçu le traitement habituel. 34 participants sur 38 ont complété l'un ou l'autre des traitements. Dans le groupe traitement à l'essai, 1 patient a stoppé le protocole pour aggravation de son état clinique (majoration des troubles du comportement alimentaire), et 1 patient a été perdu de vue. Dans le groupe traitement habituel, 1 patient a été perdu de vue. L'analyse a été effectuée en intention de traiter (ITT) en incluant tous les patients. Nous avons regroupé les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et psychométriques de la cohorte au moment de l'inclusion dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et psychométriques de la cohorte

<i>Sexe</i>		<i>Antécédents traumatiques</i>	
Femmes	25 (65,8%)	Aucun	9 (24,3%)
Hommes	13 (34,2%)	Agression sexuelle	6 (16,2%)
<i>Âge (an)</i>	46,2 (sd = 12,5)	Catastrophe nat., incendie	16 (43,2%)
<i>Enfant(s)</i>	1,3 (sd = 1,3)	Agression physique	16 (43,2%)
<i>Statut marital</i>		Accident de la route	15 (40,5%)
En couple	12 (31,6%)	Mort subite ou blessure	15 (40,5%)
Séparé(e)	9 (23,7%)	<i>Critères DSM</i>	
Marié(e)	9 (23,7%)	Forme dissociative	11 (28,9%)
Célibataire	6 (15,8%)	Episode Dépressif Caractérisé	24 (63,2%)
Veuf(ve)	2 (5,3%)	Antécédent EDC	13 (34,2%)
<i>Niveau éducation</i>		Risque suicidaire	3 (7,9%)
Enseignement sup	16 (42,1%)	TAP / AP	15 (40,5%)
Baccalauréat	14 (36,8%)	TAS	0 (0%)
Brevet/CAP	8 (21,1%)	TAG	4 (10,8%)
<i>Statut professionnel</i>		Agoraphobie	22 (59,5%)
En activité	26 (68,4%)	TOC	0 (0%)
Retraite	3 (7,9%)	TUA	1 (2,7%)
Sans emploi	9 (23,7%)	TUS	3 (8,1%)
<i>Traumatisme (caractéristiques)</i>		<i>PDEQ > 15</i>	34 (94,4%)
Deuil traumatique	7 (18,4%)	<i>Délai exposition < 30 min</i>	15 (42,9%)
Non lié aux attentats Nice	7 (18,4%)		

2. Critère de jugement principal : résultats d'efficacité

a. En post traitement à V7

Concernant le critère d'évaluation principal, il existait une différence significative entre les 2 groupes pour : le score à la PCL-S à V0 (PCL-S = 63,9 dans le groupe traitement à l'essai, et PCL-S = 70,9 dans le groupe traitement habituel ($p = 0,034$)), le score à la PCL-S à V7 (PCL-S = 44 dans le groupe traitement à l'essai, et PCL-S = 66 dans le groupe traitement habituel ($p = 0,007$)), l'absence de TSPT à la MINI à V7, le score PCL-S < 44 à V7, la diminution de PCL-S > 20 points à V7 (cf tableau 3).

Tous groupes confondus, 15 patients (46,9%) ne présentaient plus les critères diagnostiques du TSPT à V7 : tous les patients (100%) souffraient toujours de TSPT dans le groupe traitement habituel, mais 15 patients (55,6%) ne présentaient plus les critères diagnostiques du TSPT dans le groupe propranolol ($p = 0,045$).

Tous groupes confondus, 17 patients (50%) avaient une PCL-S < 44 à V7 : aucun dans le groupe habituel, mais 17 patients (60,7%) dans le groupe propranolol ($p=0,018$).

Tous groupes confondus, 16 patients (47,1%) avaient une diminution de la PCL-S > 20 points à V7 : aucun patient dans le groupe traitement habituel, mais 16 patients (57,1%) dans le groupe propranolol ($p = 0,019$).

Les résultats du score à la PCL-S < 34 points et la diminution de la PCL-S > 10 points n'étaient pas statistiquement significatifs, avec respectivement des p-value de $p = 0,147$ et $p = 0,070$.

Au total, plus de la moitié des patients ayant reçu le traitement à l'essai étaient significativement améliorés (60,7%), voire de façon importante (57,1%), voire même résilients (55,6%) à V7.

Tableau 3 : résultats à V7 des index d'efficacité définis selon la CGI, la MINI et la PCL-S, en fonction des groupes.

	Groupes confondus (n = 38)	Groupe habituel (n = 7)	Groupe propranolol (n = 31)	Niveau p
PCL-S V0	65,2 (sd =8,8)	70,9 (sd = 7,2)	63,9 (sd = 8,7)	0,034
PCL-S V7	47,9 (sd =18)	66 (sd = 9,8)	44 (sd = 17)	0,007
CGI V7	2,6 (sd = 1)	2,8 (sd = 0,4)	2,5 (sd = 1,1)	0,357
Absence TSPT	n = 15 (46,9%)	n = 0 (0%)	n = 15 (55,6%)	0,045
PCL-S < 44	n = 17 (50%)	n = 0 (0%)	n = 17 (60,7%)	0,018
Dim PCL-S > 10 points	n = 23 (67,6%)	n = 2 (33,3%)	n = 21 (75%)	0,070
PCL-S < 34	n = 10 (29,4%)	n = 0 (0%)	n = 10 (35,7%)	0,147
Dim PCL-S > 20 points	n = 16 (47,1%)	n = 0 (0%)	n = 16 (57,1%)	0,019

Nous avons ensuite sélectionné les 4 variables suivantes : amélioration de la CGI, absence de TSPT à la MINI, diminution de PCL-S > 10 points et diminution de PCL-S > 20 points et observé les différents résultats en fonction d'elles (cf. tableau 4).

Parmi les patients qui n'avaient plus de critères de TSPT à la MINI à V7, c'est-à-dire qui étaient résilients, **15 patients (100%) avaient le traitement à l'essai (p = 0,045)**.

Parmi les patients présentant une amélioration importante à V7, définie par une diminution de la PCL-S > 20 points, **16 patients (100%) avaient le traitement à l'essai (p = 0,019)**.

Tableau 4 : résultats à V7 en fonction des variables définies selon les CGI, MINI et PCL-S.

	Amélioration CGI (n = 14)	Absence TSPT (n = 15)	Diminution PCL-S > 10 pts (n = 23)	Diminution PCL-S > 20 pts (n = 16)
Traitement propranolol	n = 13 (92,9%) p = 0,195	n = 15 (100%) p = 0,045	n = 21 (91,3%) p = 0,70	n = 16 (100%) p = 0,019
PCL-S < 34	n = 9 (64,3%) p = 6 ^e -04	n = 9 (60%) p = 0,001	n = 10 (43,5%) p = 0,013	n = 10 (62,5%) p = 1 ^e -04
PCL-S < 44	n = 13 (92,9%) p = 0	n = 15 (100%) p = 0	n = 17 (73,9%) p = 1 ^e -04	n = 15 (93,8%) p = 0
Diminution PCL-S > 10 pts	n = 14 (100%) p = 4 ^e -04	n = 15 (100%) p = 1 ^e -04		n = 16 (100%) p = 1 ^e -04
Diminution PCL-S > 20 pts	n = 13 (92,9%) p = 0	n = 14 (93,3%) p = 0	n = 16 (69,6%) p = 1 ^e -04	
Amélioration CGI		n = 12 (85,7%) p = 1 ^e -04	n = 14 (66,7%) p = 4 ^e -04	n = 13 (81,2%) p = 0
Absence TSPT	n = 12 (85,7%) p = 1 ^e -04		n = 15 (71,4%) p = 1 ^e -04	n = 14 (93,3%) p = 0
PCL-S V7	32,4 (sd = 9,5)	31,6 (sd = 6,8)	37,9 (sd = 11,9)	32,1 (sd = 7,5)

b. En suivi à V9

A V9, les résultats concernant l'amélioration clinique n'étaient pas significatifs pour aucun des index d'efficacité définis (cf tableau 5).

Tableau 5 : résultats à V9 des index d'efficacité définis selon la CGI, la MINI et la PCL-S, en fonction des groupes.

	Groupes confondus	Groupe habituel	Groupe propranolol	Niveau p
PCL-S V0	65,2 (sd = 8,8)	70,9 (sd = 7,2)	63,9 (sd = 8,7)	0,034
PCL-S V9	43 (sd = 16,7)	46,3 (sd = 11)	42,4 (sd = 17,8)	0,575
CGI V9	1,9 (sd = 1)	2,3 (sd = 0,6)	1,9 (sd = 1)	0,351
Absence TSPT	n = 11 (68,8%)	n = 2 (66,7%)	n = 9 (69,2%)	1
PCL-S < 44	n = 12 (63,2%)	n = 1 (33,3%)	n = 11 (68,8%)	0,523
Dim PCL-S > 10 points	n = 15 (78,9%)	n = 3 (100%)	n = 12 (75%)	1
PCL-S < 34	n = 6 (31,6%)	n = 0 (0%)	n = 6 (37,5%)	0,517
Dim PCL-S > 20 points	n = 13 (68,4%)	n = 2 (66,7%)	n = 11 (68,8%)	1

Selon les 4 variables suivantes : amélioration de la CGI, absence de TSPT à la MINI, diminution de PCL-S > 10 points et diminution de PCL-S > 20 points, on a observé différents résultats (cf. tableau 6).

Parmi les patients qui avaient une CGI améliorée (à 1 ou 2) à V9 : 11 patients (91,7%) avaient une PCL-S < 44 ($p = 0,001$) ; 12 patients (100%) avaient une diminution de la PCL-S > 10 points ($p = 0,014$) ; 12 patients (100%) avaient une diminution de la PCL-S > 20 points ($p = 0,002$).

Parmi les patients présentant une amélioration significative à V9, définie par une diminution de la PCL-S > 10 points : 12 patients (92,3%) avaient une PCL-S < 44 ($p = 0,0003$) ; 11 patients (84,6%) avaient une diminution de la PCL-S > 20 points ($p = 0,046$) ; 11 patients (100%) présentaient une amélioration de la CGI à 1 ou 2 ($p = 0,001$) ; 9 patients (90%) étaient résilients et ne présentaient plus de critères de TSPT à la MINI ($p = 0,017$).

Parmi les patients présentant une amélioration importante à V9, définie par une diminution de la PCL-S > 20 points : 16 patients (100%) étaient traités par le traitement à l'essai ($p = 0,019$), et aucun par le traitement habituel ($p = 0,019$) ; 6 patients (60%) avaient une PCL-S < 34 ($p = 0,010$) ; 9 patients (90%) avaient une PCL-S < 44 ($p = 0,019$) ; 9 patients (100%) avaient une amélioration de la CGI à 1 ou 2 ($p = 0,009$).

Tableau 6 : résultats à V9 en fonction des variables définies selon les CGI, MINI et PCL-S.

	Amélioration CGI	Absence TSPT	Diminution PCL-S > 10 pts	Diminution PCL-S > 20 pts
Traitement propranolol	n = 10 (83,3%) p = 1	n = 9 (81,8%) p = 1	n = 21 (91,3%) p = 0,70	n = 16 (100%) p = 0,019
Traitement habituel	n = 2 (16,7%) p = 1	n = 2 (18,2%) p = 1	n = 2 (8,7%) p = 0,070	n = 0 (0%) p = 0,019
PCL-S < 34	n = 6 (50%) p = 0,102	n = 4 (40%) p = 0,600	n = 6 (46,2%) p = 0,109	n = 6 (60%) p = 0,010
PCL-S < 44	n = 11 (91,7%) p = 0,001	n = 8 (80%) p = 0,088	n = 12 (92,3%) p = 3^e-04	n = 9 (90%) p = 0,019
Diminution PCL-S > 10 pts	n = 12 (100%) p = 0,014	n = 8 (80%) p = 0,560		n = 9 (90%) p = 0,303
Diminution PCL-S > 20 pts	n = 12 (100%) p = 0,002	n = 8 (80%) p = 0,560	n = 11 (84,6%) p = 0,046	
Amélioration CGI		n = 8 (88,9%) p = 0,094	n = 11 (100%) p = 0,001	n = 9 (100%) p = 0,009
Absence TSPT	n = 8 (80%) p = 0,094		n = 9 (90%) p = 0,017	n = 7 (87,5%) p = 0,118
PCL-S V9	32,8 (sd = 7,6)	39,4 (sd = 15,3)		

3. Critère de jugement secondaire : recherche de facteurs prédictifs

a. Diminution de la PCLS de 10 points entre V0 et V7

- *Analyse univariée :*

Après analyse univariée, les variables « groupe » ($p = 0,06$) et « niveau d'éducation supérieur » ($p = 0,09$) ressortent pour expliquer la diminution de la PCL-S de 10 points entre V0 et V7.

- Les patients du groupe propranolol ont 6 fois plus de chance d'avoir une PCL-S diminuée de plus de 10 points entre V0 et V7 (OR = 6).
- Les patients ayant un niveau d'éducation supérieur ont 4,3 fois plus de chance d'avoir une PCL-S diminuée de plus de 10 points entre V0 et V7 (OR = 4,3).

- *Analyse multivariée :*

Après analyse multivariée, la variable « niveau d'éducation » n'est plus significative avec $p > 0,1$. La variable « groupe » seule ressort pour expliquer la diminution de la PCL-S de 10 points entre V0 et V7 ($p = 0,09$). Les patients du groupe propranolol ont 5,5 fois plus de chance d'avoir une PCL-S diminuée de plus de 10 points entre V0 et V7 (OR = 5,5).

b. Diminution de la PCLS de 20 points entre V0 et V7

- *Analyse univariée :*

Après analyse univariée, les variables « âge » ($p = 0,03$) et « niveau d'éducation supérieur » ($p = 0,06$) expliquent la diminution de la PCL-S de 20 points entre V0 et V7.

- Chaque année d'âge multiplie le risque d'avoir une PCLS diminuée de 20 points entre V0 et V7 par 0.93 (OR = 0,93), donc diminuait ce risque. Autrement dit, plus on vieillit, moins on a de chance de diminuer sa PCLS.
- Les patients qui ont un niveau d'étude supérieur ont 5 (OR = 5) fois plus de chance d'avoir une PCLS diminuée de 20 points que ceux qui ont un niveau d'étude Bac ou Brevet.

- **Analyse multivariée :**

Après analyse multivariée, les variables « âge » ($p = 0,028$) et « niveau d'éducation supérieur » ($p = 0,06$) expliquent la diminution de la PCL-S de 20 points entre V0 et V7.

- Chaque année d'âge multiplie le risque d'avoir une PCLS diminuée de 20 points entre V0 et V7 par 0.92 (OR = 0,92), donc diminue ce risque. Autrement dit, plus on vieillit, moins on a de chance de diminuer sa PCLS.
- Les patients qui ont un niveau d'étude supérieur ont 6 (OR = 6) fois plus de chance d'avoir une PCLS diminuée de 20 points que ceux qui ont un niveau d'étude Bac ou Brevet.

c. PCL-S < 44 à V7

- **Analyse univariée :**

Après analyse univariée, les variables « âge » ($p = 0,04$) et « niveau d'éducation supérieur » ($p = 0,04$) expliquent la diminution de la PCL-S < 44 à V7.

- Chaque année d'âge multiplie le risque (de chance) d'avoir une PCLS < 44 par 0.93 (OR = 0,93), donc diminue ce risque. Donc plus on vieillit, moins on diminue sa PCLS en dessous de 44.
- Les patients qui ont un niveau d'étude supérieur ont 4,4 (OR = 4,4) fois plus de chance d'avoir une PCLS < 44 que ceux qui ont un niveau d'étude Bac ou Brevet.

- **Analyse multivariée :**

Après analyse multivariée, les variables « âge » ($p = 0,05$) et « niveau d'éducation supérieur » ($p = 0,05$) expliquent la diminution de la PCL-S < 44 à V7.

- Chaque année d'âge multiplie le risque d'avoir une PCLS < 44 par 0.93 (OR = 0,93), donc diminue ce risque. Autrement dit, plus on vieillit, moins on a de chance de diminuer sa PCLS.
- Les patients qui ont un niveau d'étude supérieur ont 4,6 (OR = 4,6) fois plus de chance d'avoir une PCLS < 44 que ceux qui ont un niveau d'étude Bac ou Brevet.

d. Amélioration/non amélioration à V7 selon la CGI

- *Analyse univariée :*

Après analyse univariée, les variables « âge » ($p = 0,04$), « niveau d'éducation supérieur » ($p = 0,05$) et « antécédent d'agression physique » ($p = 0,10$) expliquent l'amélioration de la CGI à V7.

- Chaque année d'âge multiplie le risque de ne pas avoir d'amélioration de la CGI par 1,08 (OR = 1,08). Autrement dit, plus on vieillit, moins on a de chance de diminuer sa CGI.
- Les patients qui ont un niveau d'étude supérieur ont 0,28 (OR = 0,28) fois plus de chance d'être non améliorés que ceux qui ont un niveau d'étude Bac ou Brevet. Ou bien encore, les patients qui ont un niveau d'étude supérieur ont 3,6 fois plus de risque d'avoir une résilience (OR résilience : $1/0.28 = 3,6$).
- Les patients qui ont un antécédent d'agression physique ont 3,6 (OR = 3,6) fois plus de chance d'avoir une CGI non améliorée que ceux qui n'en ont pas.

- *Analyse multivariée :*

Après analyse multivariée, les variables « niveau d'éducation supérieur » ($p = 0,07$) et « antécédent d'agression physique » ($p = 0,09$) expliquent l'amélioration de la CGI à V7.

- Les patients qui ont un niveau d'étude supérieur ont 0,18 (OR = 0,18) fois plus de chance d'être non améliorés que ceux qui ont un niveau d'étude Bac ou Brevet. Ou bien encore, les patients qui ont un niveau d'étude supérieur ont 5,5 fois plus de risque d'avoir une résilience (OR résilience : $1/0.18 = 5,5$).
- Les patients qui ont un antécédent d'agression physique ont 4,9 (OR = 4,9) fois plus de chance d'avoir une CGI non améliorée que ceux qui n'en ont pas.

e. Résilience/non résilience à V7 selon la présence de critères

TSPT à la MINI

- *Analyse univariée :*

En analyse univariée, la seule variable qui explique la résilience ou pas (selon la présence ou pas de critères TSPT à la MINI) à V7 est le « niveau d'éducation supérieur » ($p = 0,04$). Les

patients qui ont un niveau d'étude supérieur ont 0,21 (OR = 0,21) fois plus de chance d'être non résilient que ceux qui ont un niveau d'étude Bac ou Brevet. Autrement dit, le niveau d'étude diminue la chance de pas être résilient. Ou bien encore, les patients qui ont un niveau d'étude supérieur ont 4.8 fois plus de risque d'avoir une résilience (OR résilience : $1/0.21=4.8$).

Tableau 7 : Résultats de l'analyse univariée pour le critère d'évaluation secondaire

Diminution de la PCLS de 10 points entre V0 et V7 :				
	OR	2.5%	97.5%	p
Groupe propranolol	6.0	0.96	51	0.06
Niveau éducation sup	4.3	0.85	27	0.09
Diminution de la PCLS de 20 points entre V0 et V7 :				
	OR	2.5%	97.5%	p
Age	0.93	0.86	0.99	0.03
Niveau éducation sup	5.00	1.03	30.14	0.06
PCL-S < 44 à V7 :				
	OR	2.5%	97.5%	p
Age	0.93	0.87	0.99	0.04
Niveau éducation sup	4.40	1.09	20.15	0.04
Amélioration/non amélioration à V7 selon la CGI :				
	OR	2.5%	97.5%	p
Age	1.08	1.01	1.2	0.04
Niveau éducation sup	0.28	0.06	1.2	0.09
ATCD agression physique	3.57	0.83	17.7	0.10
Résilience/non résilience à V7 selon la présence de critères TSPT à la MINI :				
	OR	2.5%	97.5%	p
Niveau éducation sup	0.21	0.04	0.88	0.04

Tableau 8 : Résultats de l'analyse multivariée pour le critère d'évaluation secondaire

Diminution de la PCLS de 10 points entre V0 et V7 :				
	OR	2.5 %	97.5 %	p
(Intercept)	0.2680	0.0268	1.75	0.199
Groupe propranolol	5.5103	0.8092	50.56	0.092
Niveau éducation Brevet Bac CAP	1.8630	0.2260	19.69	0.571
Niveau education sup	3.9864	0.7061	27.15	0.127
Diminution de la PCLS de 20 points entre V0 et V7 :				
	OR	2.5 %	97.5 %	p
(Intercept)	9.498	0.433	316.23	0.165
Age	0.926	0.858	0.99	0.028
Niveau éducation Brevet Bac CAP	4.277	0.449	52.10	0.217
Niveau éducation sup	6.000	1.034	48.22	0.060
PCL-S < 44 à V7 :				
	OR	2.5%	97.5 %	p
(Intercept)	10.818	0.527	356.507	0.140
Age	0.935	0.869	0.995	0.048
Niveau éducation sup	4.577	1.021	24.242	0.055
Amélioration/non amélioration à V7 selon la CGI :				
	OR	2.5 %	97.5 %	p
(Intercept)	0.10	0.00	3.7	0.23
Age	1.06	0.98	1.1	0.15
Niveau education sup	0.18	0.02	1.0	0.07
ATCD agression physique	4.96	0.87	41.6	0.09

D. Discussion

1. Résumé des résultats

a. Caractéristiques de la population

- **Sex ratio de l'échantillon**

Le nombre de femmes est 2 fois supérieur au nombre d'hommes inclus dans cette étude. Ce ratio correspond aux prévalences de TSPT selon le sexe en population générale en France. Les études françaises retrouvent des prévalences d'environ 8% pour les femmes et 4% pour les hommes (cf chapitre épidémiologie). L'hypothèse est faite que les femmes ont davantage recours à une prise en charge, et que le TSPT est chez elle mieux admis socialement, comme dans le cas de la dépression (Albert, 2015; Kessler, 2003).

- **Présence d'une traumatisation antérieure**

On note que 75,7% de notre échantillon présentaient des antécédents traumatiques à l'inclusion. Pourtant en population générale les chiffres sont moindres puisque 30% des gens environ seraient exposés à un événement traumatique au cours de leur vie (Kessler et al., 1995). Plusieurs études révèlent une proportion importante de sujets ayant fait l'expérience de plusieurs événements traumatiques au cours de leur vie (Breslau, 1998 ; Kessler, 1995). 56,3 % des hommes et 48,6 % des femmes auraient un historique traumatique composé d'au moins deux événements (Kessler, 1995). Breslau et al. (1998) signalent un nombre moyen d'événements traumatiques distincts par sujet égal à 4,8. Dans notre étude, le nombre de sujets ayant vécu un événement traumatique préalable est donc 2,5 fois plus élevé que dans la population générale. On peut émettre l'hypothèse que les patients ayant consulté pour TSPT ont finalement développé un TSPT notamment parce qu'ils avaient des antécédents traumatiques (reconnus comme facteur de risque) et donc une forme de vulnérabilité, qui ont favorisé son apparition.

- **Comorbidités**

Chez près de 60% des patients recrutés dans notre étude, on retrouve un épisode dépressif caractérisé actuel. Cette observation correspond au double des chiffres de la population générale car selon les études, le nombre de TSPT qui se compliquent d'un état dépressif avoisine les 30% (Rousseau, 2010). Ces chiffres varient selon le type de traumatisme et la population étudiée car les personnes ayant subi un traumatisme intentionnel (agression, guerre) sont plus à risque de développer un TSPT compliqué. La littérature nous précise que les dépressions post-traumatiques sont plus sévères que les dépressions hors contexte traumatique (Campbell et al., 2007).

- **Sévérité du TSPT**

Dans notre étude, le score médian de PCL-S de 65 sur 85 à V0 dénote que le TSPT est sévère pour nos 38 patients. D'après la cotation de la PCL-S, si le diagnostic de TSPT est posé à partir du seuil de 44 sur 85, un score supérieur à 60 sur 85 indique un TSPT très sévère (Keen et al., 2008).

b. Concernant le critère de jugement principal

- **En post traitement à V7 :**

Dans le groupe du traitement à l'essai (propranolol), une amélioration significative a été mise en évidence à V7 sur trois critères d'efficacité (comme définis précédemment) :

- 15 patients (55,6%) ne présentaient plus les critères diagnostiques du TSPT ($p = 0,045$) et étaient donc résilients
- 17 patients (60,7%) présentaient une PCL-S < 44 ($p = 0,018$), et étaient donc significativement améliorés
- 16 patients (57,1%) présentaient une diminution de la PCL-S > 20 points ($p = 0,019$), et étaient donc améliorés de façon importante

Au total, plus de la moitié des patients ayant reçu le traitement à l'essai étaient significativement améliorés (60,7%), voire de façon importante (57,1%), voire même résilients (55,6%) à V7. De plus, parmi les patients qui n'avaient plus de critères de TSPT à la

MINI à V7, 15 patients (100%) avaient le traitement à l'essai ($p = 0,045$) et parmi les patients améliorés de façon importante à V7 sur la PCL-S, 16 patients (100%) avaient le traitement à l'essai ($p = 0,019$).

Ces résultats vont dans le sens de notre hypothèse principale, à savoir que l'utilisation du protocole Paris MEM consistant en l'administration du traitement à l'essai permet d'améliorer les symptômes post-traumatiques chez des patients atteints de TSPT. Ces résultats sont compatibles avec les études préalables menées sur des petites cohortes par l'équipe canadienne d'Alain Brunet, qui montrent l'efficacité du propranolol sur le blocage de la reconsolidation mnésique (Brunet et al., 2008, 2014). En particulier, l'étude parue en janvier 2018 contrôlée contre placebo chez 60 patients avec TSPT montre une diminution de 24,5 points à la PCL-S suite à la prise en charge par 6 séances de blocage de la reconsolidation mnésique sous propranolol à une posologie légèrement plus élevée que celle utilisée dans l'étude Paris MEM (Brunet et al., 2018).

- **En suivi à V9 :**

Parmi les patients présentant une amélioration importante à V9, définie par une diminution de la PCL-S > 20 points : 16 patients (100%) étaient traités par le traitement à l'essai ($p = 0,019$), et aucun par le traitement habituel ($p = 0,019$).

Ces résultats nous confortent dans le fait que l'amélioration serait maintenue au suivi avec le traitement par propranolol.

c. Concernant les index d'efficacité :

Pour rappel, nous avons choisi deux index d'efficacité pour chacune des gradations de l'amélioration selon si elle était significative (PCL-S < 44 ou diminution PCL-S > 10 points), importante (PCL-S < 34 ou diminution PCL-S > 20 points), ou totale (CGI à 1 ou 2, et absence de critères de TSPT à la MINI). Concernant la PCL-S, nous avons choisi les seuils de 34 et 44 puisque nous avons des données concernant la sensibilité et la spécificité de cette échelle avec ces valeurs (avec un seuil à 44 : Se = 97 % et Sp = 87 % ; avec un seuil à 34, Se = 78 % et Sp = 94 % (Paul, 2013). Une étude préliminaire (Ventureyra, 2002) a montré une

bonne validité empirique et une efficacité diagnostique très élevée (0,94) avec la note-seuil de 44 points pour le diagnostic de TSPT. La seconde étude (Yao, 2003) a montré une bonne validité discriminante comparée à une population d'autres troubles anxieux et à une population non clinique.

Plusieurs études ont montré la sensibilité au changement de cette échelle qui mesure la sévérité du trouble. Une amélioration de 5 points correspond à un effet du traitement et une amélioration de 10 points représente une amélioration cliniquement significative. C'est donc un outil très intéressant pour les essais thérapeutiques. La PCLS est parfaitement adaptée à une utilisation dans de larges échantillons épidémiologiques (Ruggiero, 2006) notamment pour le suivi de communautés frappées par des catastrophes. Néanmoins, il est nécessaire de fixer un score seuil en lien avec la prévalence attendue, si besoin en utilisant une hétéro-évaluation préalable sur un échantillon (McDonald, 2010). Dans notre cas, l'index d'efficacité défini par une diminution de la PCL-S < 34 nous semblait exigent. En effet, on constate que parmi les patients améliorés de façon importante (diminution de la PCL-S > 20 points), seuls 62% avaient une PCL-S < 34 . C'est aussi le cas pour les patients dits résilients (CGI à 1 ou 2 ou absence de critères de TSPT à la MINI) dont seuls 60% avaient une PCL-S < 34 . C'est pourquoi il nous a paru intéressant de doubler cet index de celui d'une diminution de la PCL-S de 20 points, plus représentative de la clinique. Inversement, l'index d'efficacité de la diminution de PCL-S > 10 points, nous semblait peu révélateur d'une « amélioration significative » définie par plusieurs études, c'est pourquoi nous avons préféré doubler cet index par celui d'une baisse de PCL-S < 44 , qui était aussi le seuil de dépistage choisi dans l'étude. Les index d'efficacité choisis ont été globalement cohérents. En effet, par exemple, à V7, parmi les patients résilients, 60% étaient considérés comme grandement améliorés, alors que 100% étaient considérés comme significativement améliorés, ce qui correspond globalement à la réalité clinique de notre travail.

d. Concernant les biais :

L'effet thérapeutique du blocage de la reconsolidation et l'amélioration clinique observée a suscité de nombreuses interrogations chez les chercheurs ces dernières années, dans la mesure où les études menées étaient surtout des études de cohorte ouverte, sans randomisation

contrôlée double insu. De ce fait, nous n'étions pas en mesure d'affirmer strictement le lien de causalité entre blocage de la reconsolidation et amélioration clinique. Cependant, à ce jour, cette interrogation est levée, comme nous l'avons vu précédemment (Brunet et al., 2018). Néanmoins, il existe des subtilités dans l'administration de ce traitement qui méritent d'être soulevées.

Tout d'abord, nous devons mentionner le fait que l'écriture en elle-même du récit traumatique a pu avoir un effet thérapeutique. L'écriture expressive est une technique thérapeutique qui demande à l'individu de décrire par écrit ce qu'il ressent au sujet d'un événement personnel à l'origine d'un stress ou d'une difficulté. Initialement développée par le psychologue américain James Pennebaker durant les années 1990, l'utilisation de l'écriture expressive s'inscrit dans le champ des thérapies cognitives et comportementales. Les effets bénéfiques de l'écriture expressive (dont certains sont observables plusieurs mois après les séances d'écriture) ont été validés expérimentalement dans un grand nombre d'études et avec des populations présentant des pathologies physiologiques, des troubles psychiatriques ou psychopathologiques, ou des difficultés de vie (Harris, 2006 ; Pennebaker et Beall, 1986). On ne peut donc pas exclure son effet sur l'amélioration.

De la même façon, il est possible qu'un phénomène d'extinction du souvenir, par exposition à celui-ci ait pu entrer en compte. En d'autres termes, la relecture traumatique pourrait se rapprocher d'une exposition en imagination, en quelque sorte. Les différences sont a priori grandes entre une TCC d'exposition par imagination et un traitement par blocage de la reconsolidation (cf tableau 9). Néanmoins, il est nécessaire de rappeler que dans la remémoration du souvenir, le thérapeute ne reste pas en retrait, et s'implique malgré tout en étant présent pour le patient dans sa relecture. Il est envisageable que cette implication, bien que différente de celle d'une psychothérapie puisse faciliter l'extinction. Les données de la littérature en notre possession sont plutôt en défaveur de cette hypothèse, dans la mesure où il est reconnu que pour être efficace, la thérapie doit être prolongée, et que des résultats de TCC brève n'ont pas montré de résultats (Foa, 2007).

Tableau 9 : Différences entre le traitement par blocage de la reconsolidation et la thérapie d'exposition par imagination.

Blocage de la reconsolidation	Exposition par imagination (TCC)
Rédaction du récit traumatique	Description de la scène en détail
1 fois par séance	Plusieurs fois par séance
Exposition courte : 10-15min	Exposition prolongée : 30-60min
6 séances	8-10 séances
Pas d'exposition in vivo	Exposition in vivo
Pas de devoirs maison	Devoirs maison
Pas de restructuration cognitive	Restructuration cognitive
Pas de psychoéducation	Psychoducation

Il est également peu probable que cette dimension ait interféré dans l'amélioration observée chez nos patients, dans la mesure où il était prévu dans le protocole d'effectuer une séance de remémoration courte, justement pour éviter que la remémoration ne se convertisse en exposition par imagination. Lors des séances de formation, il nous avait été signifié de ne pas procéder à une attitude psychothérapique avec le patient afin de ne pas créer de biais de cette nature.

Enfin, rien ne peut garantir que le propranolol n'ait pas eu un effet thérapeutique lui-même. En effet, il s'agit d'un traitement utilisé depuis longtemps dans l'anxiété, qu'elle soit de performance (Faigel, 1991), ou liée à un trac, notamment chez les professionnels devant se produire en public (Brantigan, 1982), ou chez les étudiants avant leurs examens. A-t-il pu diminuer l'anxiété éprouvée par les patients en séance ? A-t-il pu diminuer la réaction physiologique de stress au moment de la relecture, facilitant ainsi l'exercice ? Si l'on considère cette hypothèse plausible, on se situerait alors dans un équivalent à une désensibilisation systématique, dans laquelle le propranolol aurait le rôle de la relaxation, et la relecture du récit traumatique, celui d'une exposition en imagination.

Il est possible qu'il existe un **biais de mesure** du fait du remplissage des mêmes autoquestionnaires à chaque séance par le patient. La répétition des mesures peut avoir eu un

impact sur les résultats d'amélioration clinique. Dans le cas du protocole « Paris MEM », on ne pourra oublier de mentionner l'importante médiatisation faite autour du projet, et la récurrence d'articles dans la presse locale.

De plus, il est possible que l'**effet placebo** soit à l'origine de cette amélioration, comme pour toute étude où une administration de traitement est effectuée. Rappelons qu'en recherche, l'aveugle est justifié parce qu'il permet d'éviter une interprétation tendancieuse ou biaisée du critère de jugement si celui-ci est subjectif. D'ailleurs, en cas d'absence d'aveugle, le simple fait de soumettre un sujet à un traitement améliore souvent le critère de jugement subjectif, même si ce traitement n'a aucune efficacité intrinsèque : c'est cela qui est défini comme l'effet placebo.

Enfin, il est courant d'entendre cette formule populaire « *Avec le temps, ça ira mieux* ». Qu'en est-il réellement de la **dimension temporelle** dans le TSPT ? Notre échantillon était majoritairement composé de patients qui relevaient pour la plupart d'un TSPT secondaire à un même épisode traumatique : le 14 juillet 2016. Les inclusions ont commencé en février 2017 et n'incluaient que des patients ayant un diagnostic de TSPT. On peut en déduire, selon la définition, que presque tous avaient un TSPT chronicisé. Cette chronicité n'est pas en faveur du fait que les patients se soient améliorés seulement grâce au passage du temps, mais nous ne pouvons le prouver. Dans notre travail, la dimension temporelle aurait peut-être pu être mieux appréhendée, avec notamment un calcul du temps écoulé entre l'événement traumatique et le début du traitement. Néanmoins, pour démontrer efficacement l'effet du temps dans la résilience, il aurait fallu comparer deux groupes de patients : des patients souffrant de TSPT traités, versus des patients souffrant de TSPT mais non traités. La question se serait alors imposée à nous : est-il éthique d'inclure des patients dans un protocole de recherche à qui on ne proposerait pas de traitement ?

e. Concernant le critère de jugement secondaire :

Les résultats obtenus vont dans le sens de notre hypothèse secondaire, à savoir qu'il est possible de mettre en évidence certains facteurs prédictifs de la réponse au traitement, d'amélioration clinique voire de de résilience. Afin de discuter au mieux ces facteurs, on les

classera en 3 grandes catégories : les facteurs de vulnérabilité pré-traumatiques, péri-traumatiques et post-traumatiques.

- *Les facteurs de vulnérabilité pré-traumatiques (appelés aussi de prédisposition) :*

Ces dernières années, la littérature spécialisée a fait de plus en plus de place aux études de vulnérabilité qui portent sur ces facteurs pré-traumatiques (Breslau et Davis, 1991). Parmi eux sont surtout répertoriés dans les études : les antécédents psychiatriques personnels, les antécédents psychiatriques familiaux, une histoire d'abus physique ou sexuel dans l'enfance, un traumatisme antérieur, des troubles de comportement pendant l'enfance et l'adolescence, un trouble de l'attachement, la privation maternelle, la présence d'événements particulièrement stressants avant le traumatisme, ainsi que l'âge adulte avancé et le sexe féminin de la victime.

Dans notre travail, certains d'entre eux ont été retrouvés comme des facteurs prédictifs de moindre amélioration et de moindre résilience, en accord avec des travaux antérieurs. Il s'agit notamment de l'antécédent d'agression physique et de l'âge

Le fait d'avoir un **antécédent d'agression physique** ressort comme étant un facteur prédictif de moindre amélioration de la CGI. Dans la plupart des travaux sur le sujet, il ressort qu'un traumatisme antérieur accroît l'impact d'un nouveau traumatisme. Les TSPT consécutifs aux expériences de combat militaire chez l'homme et d'agression physique chez la femme présentent les taux de récupération les plus lents : respectivement, 53 % et 41 % présentent encore une symptomatologie traumatique trois ans plus tard (Helzer, 1987). Une étude prospective de six mois sur des victimes directes d'agressions, rend compte d'une prévalence du TSPT égale à 31,3 % (Birmes, 2002). L'antécédent de traumatisme sexuel n'a pas été retrouvé dans notre travail comme un facteur de moindre amélioration, probablement car il a été très peu répertorié. En France, une étude sur 92 victimes de viol (dont 10 % d'hommes) estime la prévalence du TSPT à 85% à un mois, 74 % à trois mois et 71 % à six mois. Cette récupération rapide puis plus lente, s'observe dans d'autres études (Rothbaum, 1999).

L'âge, retrouvé comme un facteur de moindre amélioration est une donnée particulièrement intéressante à discuter. Pour des raisons méthodologiques, l'âge avancé représente généralement un critère d'exclusion dans les études de prévalence du TSPT ce qui rend les travaux rares à ce sujet. Selon Santé Canada, certaines variables rendent le sujet âgé plus vulnérable lors d'une catastrophe : âge supérieur à 75 ans, perte d'autonomie, décès récent d'un proche, hospitalisation ou déménagement récent, confusion ou incontinence, isolement (Maltais, 2002). Cependant, à notre connaissance, il n'existe aucune étude spécifique concernant les conséquences d'un traumatisme psychique dans cette tranche d'âge. Les capacités d'adaptation à des situations stressantes (coping) semblent jouer un rôle important dans le risque de développer un TSPT après un événement traumatique (De Beaurepaire, 2003). Mais les auteurs se contredisent à ce sujet. Certains auteurs rapportent que le coping augmente avec l'âge, mais d'autres auteurs mettent en avant le fait que les personnes âgées ont un support social moins important, parfois moins de ressources physiques, moins de ressources ou d'aide, ce qui augmente les difficultés d'adaptation aux événements de vie traumatisants (Maltais, 2002). La question reste donc ouverte et l'âge pourrait même représenter un facteur de protection contre l'apparition éventuelle d'un TSPT, si le sujet a réagi avec succès à un précédent traumatisme qui lui aurait permis de mettre en place des stratégies de contrôle plus efficaces et de développer un meilleur support social (Chung, 2004).

Si l'âge et la traumatisation antérieure ressortent clairement comme des facteurs de moindre amélioration, ce n'est pas le cas du **sexe**, habituellement réputé pour être un facteur de vulnérabilité lorsqu'il est féminin. Dans le TSPT, il est reconnu que les femmes s'améliorent davantage que les hommes dans les traitements psychologiques (Karatzias et al., 2007 ; Tarrier et al., 2000), alors que ce n'est pas forcément le cas dans les traitements pharmacologiques (Rothbaum et al., 2008; Seedat, Stein, & Carey, 2005). Cela peut alors possiblement expliquer le fait que dans une approche comme celle du protocole « Paris MEM », qui mêle pharmacologie et remémoration avec écriture du récit traumatique, les femmes se soient aussi bien améliorées que les hommes. Cependant, un autre argument est à prendre en compte, à savoir que deux études ont suggéré que les bêtabloquants seraient plus efficaces pour le blocage de la consolidation chez la femme que chez l'homme. L'une d'elles a montré que le propranolol diminuait davantage le rappel de souvenirs émotionnels chez les

femmes que chez les hommes (van Stegeren et al., 2005). L'autre étude a montré que l'administration d'un bêta-bloquant immédiatement après une opération cardiaque diminuait les chances de développer éventuellement des symptômes de TSPT chez les femmes, mais pas chez les hommes (Krauseneck et al., 2010).

- ***Les facteurs de vulnérabilité péri-traumatiques (appelés aussi « de précipitation ») :***

Parmi les caractéristiques des événements qui leur confèrent un risque élevé d'effets pathologiques, on retrouve des facteurs liés à **l'événement traumatique**, et nous avons à ce sujet dans notre étude des informations au sujet de la durée de l'événement, la fréquence, la détresse péritraumatique, la dissociation péritraumatique, le nombre de pertes et les réponses de l'entourage lors de l'événement traumatique ou tout de suite après (proches et professionnels).

Nous avons distingué dans notre travail deux **types de traumatismes** : les traumatismes du quotidien versus exceptionnels et les traumatismes simples versus complexes. La majorité de notre échantillon avait subi un traumatisme simple (94,7%) et exceptionnel (81,6%). Finalement, la variable trauma simple versus complexe n'a pas été analysée dans notre travail, devant l'absence de trauma complexe dans le groupe habituel. Il nous aurait néanmoins semblé intéressant de pouvoir tester cette variable dans la mesure où le TSPT, lorsqu'il est simple et exceptionnel, présente alors souvent davantage de symptômes typiques de TSPT, tels les pensées intrusives, l'évitement, les réactions d'hypervigilance de même que les vécus de reviviscence, plus à même de répondre à une prise en charge thérapeutique.

La **dissociation péritraumatique** est un point particulièrement intéressant dans le TSPT, et sur lequel nous avons insisté dans notre travail. Rappelons que selon Marmar et al. (1996), celle-ci consiste en l'apparition de symptômes dissociatifs durant ou immédiatement après l'exposition à des événements extrêmes. Ces symptômes dissociatifs impliquent des altérations cognitives et du fonctionnement perceptuel au moment de l'événement traumatique. Les personnes impliquées, traumatisées rapportent fréquemment des altérations dans leur vécu du temps, d'orientation dans l'espace et dans leur sens de « soi-même » menant

à une impression d'irréalité par rapport à l'événement en cours. Certains travaux suggèrent qu'un niveau élevé de détresse (Jehel et al., 2006) et de dissociation péritraumatiques (Candel & Merckelbach, 2004) sont des facteurs prédictifs robustes de développement du TSPT. De plus, Ozer et al. en 2003 ont réalisé une méta-analyse sur les prédictifs du TSPT et d'autres symptômes liés au trauma après différentes sortes de confrontation à des événements potentiellement traumatisants. La dissociation péritraumatique apparaissait comme le meilleur prédictif du TSPT comparé à d'autres comme la traumatisation antérieure, le bien-être psychologique antérieur, les antécédents familiaux de psychopathologie, la menace vitale perçue durant le trauma, le soutien social post-trauma et les réponses péritraumatiques. Ces résultats ont été confirmés dans plusieurs groupes de victimes de trauma, comme les vétérans de la guerre du Vietnam (Kaufman et al., 2002), les victimes d'accident de circulation (Ursano 1999), les victimes de catastrophes naturelles (Koopman, 1995), et les personnels des services d'urgence (Weiss, 1995). Or ce qui est intéressant, c'est que dans notre travail, cette variable ne ressort pas comme un facteur prédictif de moindre amélioration. Nous avons pris comme précaution de distinguer la forme dissociative de TSPT (à la MINI) et le score élevé de symptômes péri-dissociatifs (à la PDEQ), afin d'éviter un biais de confusion. En effet, après passation de la PDEQ, nous nous sommes aperçus que les scores à cet autoquestionnaire étaient très élevés (94,4% des patients tous groupes confondus avaient une PDEQ > 15), ce qui n'était pas corrélé à une forme dissociative pour autant. Au regard de cette précaution, nous pouvons interpréter positivement le fait que la dissociation ne ressorte pas un facteur qui diminuerait les chances d'être amélioré ; cela peut nous laisser penser que le traitement par blocage de la reconsolidation est efficace sur les formes dissociatives aussi, habituellement réputées comme plus difficiles à traiter.

- *Les facteurs de vulnérabilité post-traumatiques (appelés aussi « de maintien ») :*

Ces facteurs n'ont pas encore été étudiés dans une mesure aussi large que les facteurs pré-traumatiques et péri-traumatiques. Il n'en demeure pas moins que les diverses circonstances présentes après un traumatisme ont une influence évidente.

Dans notre travail, le **niveau d'étude supérieur** émerge comme facteur prédictif d'une meilleure amélioration pour les quatre index d'efficacité choisis (PCLS diminuée de 20 points entre V0 et V7, PCLS < 44, amélioration de la CGI à V7, résilience selon la MINI). Avoir un niveau d'études supérieur permettrait d'avoir de plus grandes chances de s'améliorer cliniquement et de devenir résilient. La littérature sur le TSPT a pu déjà mettre en évidence les conséquences défavorables d'un faible niveau d'éducation dans l'évolution du trouble (Martin et al., 2006). Cependant, une vision plus anthropologique du syndrome de stress post-traumatique permettrait de nuancer cette hypothèse. Dans toutes les cultures, qu'elles soient issues de pays favorisés ou au contraire, de pays en voie de développement, le processus thérapeutique opère grâce à un système de symboles et de rituels fondé sur le système de croyances culturelles, qui peuvent outrepasser le niveau d'éducation. Par le lâcher-prise émotionnel, la flexibilité psychique, et une approche de vie basée sur la compassion et l'empathie, les victimes (qui ne se considèrent souvent pas comme telles) s'accommodent parfois du changement. En réalité, l'existence du TSPT et son évolution semblent selon plusieurs observations corrélées à l'influence environnementale et culturelle. La notion de « niveau d'études supérieur » doit donc être nuancée : il s'agirait d'aborder la question du niveau d'études comme facteur prévisionnel dans un échantillon dont on se soit assuré qu'il émerge d'une même culture occidentale.

Le statut professionnel n'est pas ressorti comme un facteur prédictif d'amélioration dans notre travail. D'autres éléments, que nous n'avons pas évalués dans notre étude, comme la bonne sociabilité et la **qualité du contexte social** sont des variables étudiées de façon considérable dans le domaine de la santé mentale et prépondérantes pour déterminer de l'évolution de ce trouble. Les chercheurs s'entendent pour affirmer que l'absence de soutien, ou un soutien déficient ou négatif intensifient les symptômes de TPST (Brewin et al, 2000 ; Marmar et al, 1999). Une échelle a été faite passer aux patients dans le protocole Paris MEM (Questionnaire de Fonctionnement Social – QFS) qui pourra à terme être prise en compte afin d'avoir une idée de l'influence de ces facteurs sur l'évolution du trouble après traitement.

Les **caractéristiques cliniques et comorbidités** ne ressortent pas dans notre travail comme des facteurs pouvant expliquer la plus grande vulnérabilité de certains sujets et le maintien d'un TSPT, contrairement aux données de la littérature. Selon Bleich (1997), la

présence simultanée d'un TSPT et d'une dépression chez les vétérans a pour effet d'augmenter leur détresse et la sévérité de leurs réactions post-traumatiques. L'apathie, le manque d'énergie, de concentration ou d'intérêt, retrouvés dans la dépression comorbide au TSPT peuvent compromettre la thérapie ; le repli sur soi et l'isolement viennent aggraver le fonctionnement de la victime ainsi que le TSPT. D'ailleurs, selon certains auteurs, le traitement de la dépression doit passer avant le traitement du TSPT afin d'éviter à la fois un échec de la thérapie mais aussi l'apparition ou la majoration d'un risque suicidaire. Cependant, nous pouvons interpréter ce résultat positivement dans notre cas : comme pour la dissociation, le fait que la comorbidité (notamment dépressive) ne ressorte pas comme un facteur qui diminuerait les chances d'être amélioré peut nous laisser penser que le traitement par blocage de la reconsolidation est efficace sur les formes comorbides de TSPT habituellement réputées comme plus difficiles à traiter.

Parmi les facteurs de vulnérabilité de nos patients, il aurait été très intéressant de pouvoir évaluer au cours du protocole les **éléments de vie stressants survenant pour eux après le traumatisme**. Plusieurs études attestent que ceux-ci (perte d'emploi, difficultés financières ou légales, maladie ou perte d'un proche) sont associés au TSPT et à son maintien (Blair, 2000 ; Brewin et al., 2000 ; King et al., 1999). De façon empirique dans ce protocole, nous avons fait le constat que pour bon nombre de patients, l'instabilité de l'entourage pouvait entraîner un moindre investissement dans les soins, par manque d'énergie, d'envie ou de temps. Cependant, cela reste à démontrer, et aucun questionnaire dans l'étude ne permettait de l'évaluer comme tel.

Enfin, un dernier facteur prédictif a été retrouvé dans notre travail : le fait d'être dans le **groupe propranolol** multiplie le risque de chance d'avoir une PCL-S diminuée de plus de 10 points entre V0 et V7 par 6 (OR = 6). Ceci vient conforter notre hypothèse principale, mais illustre aussi l'importance du type de thérapie choisi qui peut prédire l'amélioration.

2. Forces de l'étude

Il s'agit d'une étude clinique qui vient s'inscrire dans la lignée d'études similaires, ayant pour but d'étudier l'impact d'un traitement basé sur la notion de reconsolidation du souvenir et de son possible blocage, dans la pathologie psychotraumatique. Les résultats sont prometteurs comme nous l'avons vu ci-dessus.

Tout d'abord, l'amélioration clinique se maintient dans le temps puisque nous avons des résultats très encourageants à V9 (bien que seule la moitié de l'échantillon ait pu être testée). Rappelons que dans la TCC, il est souvent noté qu'à distance de la thérapie, l'amélioration clinique ne se maintient pas. En effet, selon la méta-analyse de Bradley et al. (2005), les TCC requièrent 15,6 heures de traitement sur 6 à 14 semaines pour soigner l'ESPT et ont un taux de rechute considérable de 50% à un an.

Ensuite, en comparaison aux données de la littérature en notre possession, le traitement par blocage de la reconsolidation approche, voire dépasse les résultats d'une prise en charge psychothérapique en ce qui concerne la résilience (selon Bradley 67% des patients ayant terminé une psychothérapie par TCC ou EMDR étaient résilients, et 56% qui l'avaient entamée sans l'achever étaient résilients). Le traitement par blocage de la reconsolidation présente quant à lui d'importants avantages à souligner par rapport à la TCC axée sur le trauma : il est rapide (seulement 6 séances de traitement au lieu de 10 à 12), il est peu coûteux (le propranolol ne coûte que quelques centimes d'euros), il est peu demandeur en terme d'investissement de temps (pas de devoirs à la maison), d'énergie et d'émotions (absence d'exposition in vivo), il n'exige pas de récit narratif très détaillé souvent source de beaucoup d'angoisses, et pouvant entraîner une démotivation, et donc un abandon du traitement.

Enfin, il est à noter qu'après étude des facteurs prédictifs d'évolution du TSPT, peu de données sont ressorties, ce qu'on peut interpréter comme intéressant. Effectivement, avec ce traitement par blocage de la reconsolidation, des facteurs habituellement connus comme étant limitant de la réponse et de la bonne évolution clinique (dissociation péritraumatique, formes dépressives comorbides notamment) ne sont pas ressortis sur l'étude.

3. Limites de l'étude

Tout d'abord, on ne peut oublier de mentionner que cette étude a consisté en un essai ouvert, c'est à dire qu'elle n'a pas fait l'objet d'une randomisation et d'un contrôle avec double aveugle avec administration d'un placebo dans un groupe contrôle. L'effectif de patients inclus dans le bras sans propranolol de l'étude Paris MEM était trop réduit pour que nous disposions d'un groupe contrôle. Par ailleurs, choisir un groupe contrôle de patients sous psychothérapie et traitement habituel du TSPT ne nous a pas paru pertinent. De plus, il est à noter que dans notre travail, les 2 groupes ne sont pas comparables du fait de la différence de PCL-S à la V0 de près de 10 points.

Ensuite, même si l'on observe une amélioration d'un grand nombre de patients, on ne peut conclure de façon causale à l'efficacité du traitement à l'essai sur les symptômes post-traumatiques, et nous sommes dans le devoir de nous questionner sur d'éventuelles autres raisons qui auraient permis cette amélioration (cf). Néanmoins, le souci d'une évaluation aveugle a été pensé, dans la mesure où les CG à V0 et V7 étaient remplis par un examinateur différent du thérapeute, qui ne savait pas dans quel groupe avait été inclus le patient.

Enfin, on évoquera comme limite notable, le manque de puissance statistique lié au faible échantillon, et notamment dans la cohorte du « traitement habituel ». C'est probablement l'une des raisons expliquant que peu de variables ont été prédictives de la résilience. Il est aussi à noter qu'à ce jour, seuls la moitié des patients a passé la V9, et que ces résultats ne sont pas représentatifs de tout l'échantillon initial, soit 38 patients.

4. Ouverture et perspectives

On peut imaginer de nombreuses pistes de recherche.

Tout d'abord, le protocole ayant été mené dans un très grand nombre de centres en France, un travail équivalent, de plus grande ampleur pourra être mené, avec l'avantage d'un plus grand nombre de données, qui combleront le manque de puissance et permettront une meilleure validité du fait d'un plus grand échantillon.

Ensuite, un grand nombre de données peuvent encore être testées au sein de la population de cette étude, qui n'ont pas été traitées faute de temps et de moyens. On pourrait rechercher d'autres facteurs prédictifs et notamment : la présence d'un antécédent traumatique pendant l'enfance ou à l'âge adulte, le délai écoulé depuis le traumatisme, la prise en charge en CUMP ou pas suite à l'événement traumatique, l'amélioration sélective sur les 3 grandes catégories de symptômes à la PCL-S, la sévérité des symptômes dépressifs (grâce à l'utilisation d'une échelle complémentaire, de type échelle de Beck), la présence ou non d'émotions négatives en fin de traitement, la qualité de vie en fin de traitement.

Ensuite, il serait intéressant d'être en mesure de démontrer que le propranolol est efficace si et seulement s'il est combiné à la remémoration. Pour ce faire, on pourrait imaginer un protocole de recherche prévoyant une randomisation contrôlée avec un groupe qui bénéficierait du propranolol et de la relecture du récit du souvenir traumatique, et l'autre groupe qui aurait du propranolol en dehors de la fenêtre temporelle de la reconsolidation du souvenir ainsi qu'une relecture du récit du souvenir traumatique. Enfin, il faudrait démontrer, comme nous l'avons vu précédemment que le propranolol et la remémoration ensemble fonctionnent différemment qu'une exposition agrémentée de relaxation (équivalent d'une désensibilisation systématique). Pour ce faire, il serait souhaitable d'imaginer un protocole de recherche prévoyant une randomisation contrôlée avec : un groupe qui bénéficierait de nadolol (béta bloquant à effet périphérique) et de la relecture du récit du souvenir traumatique, et l'autre groupe qui aurait une relecture du récit du souvenir traumatique mais pas de propranolol.

5. Retour des patients et du thérapeute

Les patients ont eu de grandes attentes concernant ce protocole et le traitement à l'essai notamment, et ce du fait de l'importante médiatisation de celui-ci. Leur espérance était grande concernant la guérison attendue. Il a été parfois difficile de les accompagner dans leur déception quant aux résultats qui n'étaient pas ceux escomptés.

Ils ont pour beaucoup trouvé les séances chargées (notamment la V1) et ont eu pour certains d'entre-eux des difficultés à maintenir une attention jusqu'au bout de la séance. De ce fait, nous avons adapté le protocole afin de leur permettre d'écrire en deux fois leur récit s'ils le souhaitaient.

Ce travail s'est avéré d'une grande richesse humaine et professionnelle. L'approche de la consultation en psychiatrie n'est pas forcément la plus répandue pendant l'internat, moins encore en psychotraumatisme, où les patients consultent généralement en cabinet libéral. Il m'a permis une approche complémentaire et diversifiée de la clinique psychiatrique.

CONCLUSION

Du fait du retentissement de la pathologie psychotraumatique sur la qualité de vie des patients, leur fonctionnement, et le coût en Santé Publique qu'elle occasionne, la recherche dans le traitement du Trouble de Stress Post Traumatique a connu un essor majeur ces dernières années. Face à la récente et dramatique vague d'attentats meurtriers en France et en Europe, il a fallu réagir rapidement et efficacement à la demande sans cesse croissante de consultation et de prise en charge des victimes.

Le protocole Paris Mémoire Vive s'est vu proposé dans ce contexte, afin de proposer une réponse thérapeutique rapide et efficace, ayant fait ses preuves dans des études préalables mais nécessitant encore une validation définitive avant d'être généralisé dans la pratique clinique courante. Un traitement par blocage de la reconsolidation mnésique par propranolol a été proposé comme traitement à l'essai à la majorité des patients. Le but était de diminuer la valence émotionnelle du souvenir traumatique chez les victimes, à l'aide du bêta-bloquant et d'une remémoration du récit traumatique.

Dans ce contexte, notre travail s'est intéressé à mesurer l'efficacité de ce traitement dans une cohorte de patients, à l'aide d'échelles validées. Un autre intérêt de ce travail résidait en l'identification de facteurs prédictifs d'amélioration voire de résilience.

Les résultats obtenus sont intéressants et méritent d'être plus amplement explorés. Effectivement, une efficacité certaine a été démontrée sur notre échantillon, et certains facteurs prédictifs d'amélioration ou de non amélioration ont été mis en évidence. L'absence de certains facteurs habituellement réputés comme des freins à la résilience a été une donnée intéressante, interrogeant sur l'efficacité du traitement sur un large panel de patients, parfois sévères. Cependant, les cohortes étant de petites tailles, et le type d'étude n'étant pas celui d'un essai randomisé contrôlé en aveugle, aucune conclusion ne peut être émise à l'issue de ce travail, du moins sur le lien de causalité entre blocage de la reconsolidation et amélioration des symptômes post-traumatiques.

Il s'agit de résultats préliminaires, mais il sera donc intéressant d'obtenir les résultats définitifs du protocole Paris MEM, et de les compléter avec une étude randomisée avec groupe contrôle pour pouvoir conclure quant à l'imputabilité du traitement à l'essai dans l'amélioration ou la résilience observée.

Sur le plan clinique, ce travail de recherche m'a permis de développer mes connaissances théoriques sur le psychotraumatisme, la mémoire et son implication dans le TSPT, la technique thérapeutique de la thérapie d'exposition in vivo et en imagination au souvenir traumatique. Le cadre de la consultation spécialisée dans le psychotraumatisme s'est révélé d'une grande richesse professionnelle et humaine, et m'as permis de découvrir un aspect de l'empathie et de la relation thérapeutique que je n'avais jusque-là pas eu l'occasion de côtoyer.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alberini, C. M. (2011). The role of reconsolidation and the dynamic process of long-term memory formation and storage. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*.
2. Albert, P. R. (2015). Why is depression more prevalent in women? *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 40(4), 219-221.
3. Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., Bryson, H., ... ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) Project. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, (420), 21-27.
4. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
5. Ballenger, J. C., Davidson, J. R., Lecrubier, Y., Nutt, D. J., Foa, E. B., Kessler, R. C., & McFarlane, A. C. (2000). Consensus statement on posttraumatic stress disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. *The Journal of Clinical Psychiatry*.
6. Beecham, J. and N. Knapp, Costing psychiatric interventions, in *Measuring mental health needs*, G. Thornicroft, C.R. Brewin, and J. Wing, Editors. 1992, Royal College of Psychiatrists : London. p. 163-83.
7. Besnard, A., Caboche, J., & Laroche, S. (2012). Reconsolidation of memory: a decade of debate. *Progress in Neurobiology*, 99(1), 61-80.
8. Birmes, P., Sztulman, H., & Schmit, L. (2002). Dissociation péritraumatique et état de stress post-traumatique: Etude prospective de six mois. *Revue francophone du stress et du trauma*, 2(1), 45-52
9. Bisson, J. I. (2007). Post-traumatic stress disorder. *Bmj*, 334(7597), 789-793.
10. Bisson, J., & Andrew, M. (2007). Psychological treatment of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane database of systematic reviews*, (3).
11. Blair, R. G. (2000). Risk factors associated with PTSD and major depression among Cambodian refugees in Utah. *Health & Social Work*, 25(1), 23-30.

12. Blanchard, E. B., Jones-Alexander, J., Buckley, T. C., & Forneris, C. A. (1996). Psychometric properties of the PTSD Checklist (PCL). *Behaviour research and therapy*, 34(8), 669-673.
13. Bleich, A., Koslowsky, M., Dolev, A., & Lerer, B. (1997). Post-traumatic stress disorder and depression: An analysis of comorbidity. *The British Journal of Psychiatry*, 170(5), 479-482.
14. Bouthillier, G., Savard, P., Brillon, P., & Dugas, M. J. (2001). La thérapie cognitivo-comportementale. *Le clinicien*, 16(8), 95-110.
15. Boyer, E. W., & Shannon, M. (2005). The serotonin syndrome. *New England Journal of Medicine*, 352(11), 1112-1120.
16. Bradley, R., Greene, J., Russ, E., Dutra, L., & Westen, D. (2005). A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD. *American journal of Psychiatry*, 162(2), 214-227.
17. Brantigan, C. O., Brantigan, T. A., & Joseph, N. (1982). Effect of beta blockade and beta stimulation on stage fright. *The American Journal of Medicine*, 72(1), 88-94.
18. Breslau, N., Davis, G. C., Andreski, P., & Peterson, E. (1991). Traumatic events and posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults. *Archives of general psychiatry*, 48(3), 216-222.
19. Breslau, N., & Davis, G. C. (1992). Posttraumatic stress disorder in an urban population of young adults: Risk factors for chronicity. *The American journal of psychiatry*, 149(5), 671.
20. Breslau, N. (1998). Epidemiology of trauma and posttraumatic stress disorder. In R. Yehuda (Ed.), *Review of psychiatry series. Psychological trauma* (pp. 1-29). Arlington, VA, US: American Psychiatric Association.
21. Breslau, N., Kessler, R. C., Chilcoat, H. D., Schultz, L. R., Davis, G. C., & Andreski, P. (1998). Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Archives of General Psychiatry*, 55(7), 626-632.
22. Breslau, N. (2016). *Epidemiologic Studies of Trauma, Posttraumatic Stress Disorder, and other Psychiatric Disorders*. *The Canadian Journal of Psychiatry*.
23. Brewin, C. R., Andrews, B., & Valentine, J. D. (2000). Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *Journal of consulting and clinical psychology*, 68(5), 748.

24. Brewin, C. R. (2011). The nature and significance of memory disturbance in posttraumatic stress disorder. *Annual Review of Clinical Psychology*, 7, 203-227.
25. Brillon P., Marchand and Stephenson R., (2007), Modèles comportementaux et cognitifs du trouble de stress post-traumatique, *The journal Santé mentale au Québec*, Volume21, Issue1, printemps, 1996, p. 129–144.
26. Brillon, P. (2010). Comment aider les victimes souffrant de stress post-traumatique. Montréal : Les Éditions Québecor
27. Brunet, A., Orr, S. P., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K., & Pitman, R. K. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of psychiatric research*, 42(6), 503-506.
28. Brunet, A., Weiss, D. S., Metzler, T. J., Best, S. R., Neylan, T. C., Rogers, C., ... & Marmar, C. R. (2001). The Peritraumatic Distress Inventory: a proposed measure of PTSD criterion A2. *American Journal of Psychiatry*, 158(9), 1480-1485.
29. Brunet, A., Thomas, É., Saumier, D., Ashbaugh, A. R., Azzoug, A., Pitman, R. K., ... & Tremblay, J. (2014). Trauma reactivation plus propranolol is associated with durably low physiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 59(4), 228-232.
30. Brunet, A., Saumier, D., Tremblay, J., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (2014, May). Randomized Placebo-Controlled Trial of Propranolol plus Traumatic Memory Reactivation for PTSD. In *Biological Psychiatry* (Vol. 75, No. 9, pp. 323S-324S). 360 Park ave South, New York, NY 10010-1710 USA: Elsevier Science Inc.
31. Brunet, A., Poundja, J., Tremblay, J., Bui, É., Thomas, É., Orr, S. P., ... & Pitman, R. K. (2011). Trauma reactivation under the influence of propranolol decreases posttraumatic stress symptoms and disorder: 3 open-label trials. *Journal of clinical psychopharmacology*, 31(4), 547-550.
32. Brunet, A., Ashbaugh, A. R., Saumier, D., Pitman, R. K., Nelson, M., Tremblay, J., ... & Birmes, P. (2011). Does reconsolidation occur in humans: a reply. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 5, 74.
33. Brunet, A., Saumier, D., Liu, A., Streiner, D. L., Tremblay, J., & Pitman, R. K. (2018). Reduction of PTSD Symptoms With Pre-Reactivation Propranolol Therapy: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*.

34. Brunton, L., Chabner, B. A., & Knollman, B. (2011). Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition. McGraw Hill Professional.
35. Campbell, D. G., Felker, B. L., Liu, C.-F., Yano, E. M., Kirchner, J. E., Chan, D., ... Chaney, E. F. (2007). Prevalence of depression-PTSD comorbidity: implications for clinical practice guidelines and primary care-based interventions. *Journal of General Internal Medicine*, 22(6), 711-718.
36. Candell, I., & Merckelbach, H. (2004). Peritraumatic dissociation as a predictor of post-traumatic stress disorder: A critical review. *Comprehensive psychiatry*, 45(1), 44-50.
37. Carli, P., Pons, F., Levraut, J., Millet, B., Tourtier, J.-P., Ludes, B., ... Riou, B. (2017). The French emergency medical services after the Paris and Nice terrorist attacks: what have we learnt? *Lancet (London, England)*, 390(10113), 2735-2738.
38. Chaudhry, H. R., Qureshi, Z., Tareen, I. A., & Yazdani, I. (2002). Efficacy and tolerability of Paroxetine 20 mg daily in the treatment of depression and depression associated anxiety. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 52(11), 518-525.
39. Chung, M. C., Werrett, J., Easthope, Y., & Farmer, S. (2004). Coping with post-traumatic stress : young, middle-aged and elderly comparisons. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(4), 333-343.
40. Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Geddes, J. R., Higgins, J. P., Churchill, R., & Tansella, M. (2009). Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *The lancet*, 373(9665), 746-758.
41. Clastot, P.-A., & Navarre, C. (2013). *Hypnose médicale et Stress Post-Traumatiques : Revue de la littérature*. France.
42. Cloitre, M., & Koenen, K. C. (2001). The impact of borderline personality disorder on process group outcome among women with posttraumatic stress disorder related to childhood abuse. *International Journal of Group Psychotherapy*, 51(3), 379-398.
43. Crocq, L. (1999). *Les Traumatismes psychiques de guerre*. Paris : Odile Jacob, p.214-215
44. De Beaurepaire, R. (2003). Aspects biologiques des états de stress post-traumatiques. *Stress, pathologies et immunité*, 135-153.
45. Debiec, J., & Ledoux, J. E. (2004). Disruption of reconsolidation but not

consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. *Neuroscience*, 129(2), 267-272.

46. Dégeilh, F., Viard, A., Dayan, J., Guénoilé, F., Egler, P. J., Baleyte, J. M., ... & Guillery-Girard, B. (2013). Altérations mnésiques dans l'état de stress post-traumatique: résultats comportementaux et neuro-imagerie. *Revue de neuropsychologie*, 5(1), 45-55.
47. Ducrocq, F., & Vaiva, G. (2005). From the biology of trauma to secondary preventive pharmacological measures for post-traumatic stress disorders. *L'Encephale*, 31(2), 212-226.
48. Dugas, M. J., Radomsky, A. S., & Brillon, P. (2004). Tertiary intervention for anxiety and prevention of relapse. In D. J. A. Dozois & K. S. Dobson (Eds.), *The prevention of anxiety and depression: Theory, research, and practice* (pp. 161-184). Washington, DC, US: American Psychological Association.
49. Etkin, A., & Wager, T. D. (2007). Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *American Journal of Psychiatry*, 164(10), 1476-1488.
50. Faigel, H. C. (1991). The effect of beta blockade on stress-induced cognitive dysfunction in adolescents. *Clinical Pediatrics (Phila)*, 30(7), 441-445.
51. Fang, Y., Yuan, C., Xu, Y., Chen, J., Wu, Z., Cao, L., ... & Cui, X. (2011). A pilot study of the efficacy and safety of paroxetine augmented with risperidone, valproate, buspirone, trazodone, or thyroid hormone in adult Chinese patients with treatment-resistant major depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(5), 638-642.
52. Feeny, N. C., Zoellner, L. A., & Foa, E. B. (2002). Treatment outcome for chronic PTSD among female assault victims with borderline personality characteristics: A preliminary examination. *Journal of Personality Disorders*, 16(1), 30-40.
53. Felmingham, K. L., Williams, L. M., Kemp, A. H., Rennie, C., Gordon, E., & Bryant, R. A. (2009). Anterior cingulate activity to salient stimuli is modulated by autonomic arousal in posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research*, 173(1), 59-62.
54. Foa, E. B., & Kozak, M. J. (1986). Emotional processing of fear: exposure to corrective information. *Psychological bulletin*, 99(1), 20.

55. Foa, E. B., Steketee, G., & Rothbaum, B. O. (1989). Behavioral/cognitive conceptualizations of post-traumatic stress disorder. *Behavior therapy*, 20(2), 155-176.
56. Foa, E. B., Zoellner, L. A., Feeny, N. C., Hembree, E. A., & Alvarez-Conrad, J. (2002). Does imaginal exposure exacerbate PTSD symptoms?. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 70(4), 1022.
57. Foa, E. B., Keane, T. M., Friedman, M. J., & Cohen, J. A. (2008). *Effective Treatments for PTSD : Practical Guidelines from the International Society for Traumatic Stress Studies*. New York : The Guilford Press.
58. Foa, E. B., Hembree, E. A., & Rothbaum, B. O. (2007). *Prolonged Exposure Therapy for PTSD: Emotional Processing of Traumatic Experiences Therapist Guide*: Oxford University Press
59. Harris, A. H. (2006). Does expressive writing reduce health care utilization? A metaanalysis of randomized trials. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 74(2), 243-252
60. Helzer, J. E., Robins, L. N., & McEvoy, L. (1987). Post-traumatic stress disorder in the general population. *New England Journal of Medicine*, 317(26), 1630-1634.
61. Horowitz, M. J. (1976). Stress response syndromes.
62. Ipser, J. C., & Stein, D. J. (2012). Evidence-based pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder (PTSD). *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 15(6), 825-840.
63. Izquierdo, I., & Medina, J. H. (1997). Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. *Neurobiology of learning and memory*, 68(3), 285-316.
64. Jehel, L., Paterniti, S., Brunet, A., Louville, P., & Guelfi, J. D. (2006). L'intensité de la détresse péritraumatique prédit la survenue des symptômes post-traumatiques parmi des victimes d'agressions. *L'Encéphale*, 32(6), 953-956.
65. Joseph, S., Williams, R., & Yule, W. (1993). Changes in outlook following disaster: The preliminary development of a measure to assess positive and negative responses. *Journal of traumatic stress*, 6(2), 271-279.
66. Kar, N. (2011). Cognitive behavioral therapy for the treatment of post-traumatic stress disorder: a review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 7, 167-181.

67. Karatzias, A., Power, K., McGoldrick, T., Brown, K., Buchanan, R., Sharp, D., et al. (2007). Predicting treatment outcome on three measures for post-traumatic stress disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257(1), 40-46.
68. Kasai, K., Yamasue, H., Gilbertson, M. W., Shenton, M. E., Rauch, S. L., & Pitman, R. K. (2008). Evidence for acquired pregenual anterior cingulate gray matter loss from a twin study of combat-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 63(6), 550-556.
69. Kaufman, M. L., Kimble, M. O., Kaloupek, D. G., McTeague, L. M., Bachrach, P., Forti, A. M., & Keane, T. M. (2002). Peritraumatic dissociation and physiological response to trauma-relevant stimuli in Vietnam combat veterans with posttraumatic stress disorder. *The Journal of nervous and mental disease*, 190(3), 167-174.
70. Keane, T. M., Zimering, R. T., & Caddell, J. M. (1985). A behavioral formulation of posttraumatic stress disorder in Vietnam veterans. *Behavior Therapist*, 8(1), 9-12.
71. Keen, S. M., Kutter, C. J., Niles, B. L., & Krinsley, K. E. (2008). Psychometric properties of PTSD Checklist in sample of male veterans. *Journal of Rehabilitation Research and Development*, 45(3), 465-474.
72. Kessler, R. C., Sonnega, A., Bromet, E., Hughes, M., & Nelson, C. B. (1995). Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry*, 52(12), 1048-1060.
73. Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 593-602.
74. Kessler, R. C. (2003). Epidemiology of women and depression. *Journal of Affective Disorders*, 74(1), 5-13.
75. Kim, Y., Asukai, N., Konishi, T., Kato, H., Hirotsune, H., Maeda, M., ... & Iwasaki, M. (2008). Clinical evaluation of paroxetine in post-traumatic stress disorder (PTSD): 52-week, non-comparative open-label study for clinical use experience. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 62(6), 646-652.
76. King, D. W., King, L. A., Foy, D. W., Keane, T. M., & Fairbank, J. A. (1999). Posttraumatic stress disorder in a national sample of female and male Vietnam

- veterans: Risk factors, war-zone stressors, and resilience-recovery variables. *Journal of abnormal psychology*, 108(1), 164
77. Koopman, C., Classen, C., Cardeña, E., & Spiegel, D. (1995). When disaster strikes, acute stress disorder may follow. *Journal of traumatic stress*, 8(1), 29-46.
78. Krauseneck, T., Padberg, F., Roozendaal, B., Grathwohl, M., Weis, F., Hauer, D., et al. (2010). A beta-adrenergic antagonist reduces traumatic memories and PTSD symptoms in female but not in male patients after cardiac surgery. *Psychological Medicine*, 40(5), 861-869.
79. Kroes, M. C. W., Tona, K.-D., Ouden, H. E. M. den, Vogel, S., Wingen, G. A. van, & Fernández, G. (2016). How Administration of the Beta-Blocker Propranolol Before Extinction can Prevent the Return of Fear. *Neuropsychopharmacology*, 41(6), 1569.
80. Lonergan, M. H., Olivera-Figueroa, L. A., Pitman, R. K., & Brunet, A. (2013). Propranolol's effects on the consolidation and reconsolidation of long-term emotional memory in healthy participants: a meta-analysis. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*
81. Lonergan, M., Saumier, D., Tremblay, J., Kieffer, B., Brown, T. G., & Brunet, A. (2016). Reactivating addiction-related memories under propranolol to reduce craving: a pilot randomized controlled trial. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry*, 50, 245-249.
82. Lopez, G., & Sabouraud-Séguin, A. (2016). *Traiter les psychotraumatismes*. Dunod.
83. Maltais, D., Lachance, L., & Brassard, A. (2002). Les conséquences d'un sinistre sur la santé psychosociale d'adultes de 50 ans et plus. *Revue francophone du stress et du trauma*, 2(3), 147-156.
84. Marmar, C. R. (1996). Characteristics of emergency services personnel related to peritraumatic dissociation during critical incident exposure. *The American journal of psychiatry*, 153(7), 94.
85. Marmar, C. R., Weiss, D. S., Metzler, T. J., Delucchi, K. L., Best, S. R., & Wentworth, K. A. (1999). Longitudinal course and predictors of continuing distress following critical incident exposure in emergency services personnel. *The journal of nervous and mental disease*, 187(1), 15-22.

86. Marshall, R. D., Beebe, K. L., Oldham, M., & Zaninelli, R. (2001). Efficacy and safety of paroxetine treatment for chronic PTSD: a fixed-dose, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 158(12), 1982-1988.
87. Marshall, R. D., Lewis-Fernandez, R., Blanco, C., Simpson, H. B., Lin, S. H., Vermes, D., ... & Liebowitz, M. R. (2007). A controlled trial of paroxetine for chronic PTSD, dissociation, and interpersonal problems in mostly minority adults. *Depression and Anxiety*, 24(2), 77-84.
88. Martin, M., Germain, V., & Marchand, A. (2006). Facteurs de risque et de protection dans la modulation de l'état de stress post-traumatique. Les troubles liés aux événements traumatiques: dépistage, évaluation et traitements. Montréal: Les Presses de l'Université de Montréal, 51-86.
89. McAinsh, J., & Cruickshank, J. M. (1990). Beta-blockers and central nervous system side effects. *Pharmacology & Therapeutics*, 46(2), 163-197.
90. McDonald, S. D., & Calhoun, P. S. (2010). The diagnostic accuracy of the PTSD checklist: a critical review. *Clinical psychology review*, 30(8), 976-987.
91. McEwen, B. S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological reviews*, 87(3), 873-904.
92. Ozer, E. J., Best, S. R., Lipsey, T. L., & Weiss, D. S. (2003). Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychological bulletin*, 129(1), 52.
93. Pagura, J., Stein, M. B., Bolton, J. M., Cox, B. J., Grant, B., & Sareen, J. (2010). Comorbidity of borderline personality disorder and posttraumatic stress disorder in the U.S. population. *Journal of Psychiatric Research*, 44(16), 1190-1198.
94. Paton, D., Smith, L. M., & Stephens, C. (1998). Work-related psychological trauma: A social psychological and organisational approach to understanding response and recovery. *Australasian Journal of Disaster and Trauma Studies*.
95. Paul, F., Pommier de Santi, V., Marimoutou, C., & Deparis, X. (2013). Validation de l'échelle PCLS et d'un auto-questionnaire court dans le cadre du dépistage des états de stress post-traumatiques chez les militaires de retour de mission. *La Psychiatrie en Milieu Militaire*. Toulon, Elsevier Masson.
96. Pennebaker, J. W., & Beall, S. K. (1986). Confronting a traumatic event: Toward an understanding of inhibition and disease. *Journal of Abnormal Psychology*, 95, 274-

281.

97. Pietrzak, R. H., Goldstein, R. B., Southwick, S. M., & Grant, B. F. (2011). Prevalence and Axis I comorbidity of full and partial posttraumatic stress disorder in the United States: results from Wave 2 of the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Journal of Anxiety Disorders*, 25(3), 456-465.
98. Pitman, R. K. (1989). Post-traumatic stress disorder, hormones, and memory. *Biological Psychiatry*, 26(3), 221-223.
99. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, et al. (2002) Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biological Psychiatry*, 51(2):189-92.
100. Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W. Liberzon, I. (2012). Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews. Neuroscience*, 13(11), 769-787.
101. Poundja, J. (2012). Le blocage de la reconsolidation des souvenirs, une avenue possible pour le traitement du trouble de stress post-traumatique ?
102. Przybylski, J., & Sara, S. J. (1997). Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behavioural brain research*, 84(1-2), 241-246.
103. Przybylski, J., Roulet, P., & Sara, S. J. (1999). Attenuation of emotional and nonemotional memories after their reactivation: Role of β adrenergic receptors. *Journal of Neuroscience*, 19(15), 6623-6628.
104. Richards, D. A., Lovell, K., & Marks, I. M. (1994). Post-traumatic stress disorder: Evaluation of a behavioral treatment program. *Journal of traumatic stress*, 7(4), 669-680.
105. Richter-Levin, G., & Akirav, I. (2000). Amygdala-hippocampus dynamic interaction in relation to memory. *Molecular neurobiology*, 22(1-3), 11-20.
106. Ronzoni, G., Del Arco, A., Mora, F., & Segovia, G. (2016). Enhanced noradrenergic activity in the amygdala contributes to hyperarousal in an animal model of PTSD. *Psychoneuroendocrinology*, 70, 1-9.
107. Rothbaum, B. O., Meadows, E. A., Resick, P., & Foy, D. W. (2000). *Cognitive-behavioral therapy*. (pp. 320-325). New York, NY, US: Guilford Press
108. Rothbaum, B. O., Davidson, J. R., Stein, D. J., Pedersen, R., Musgnung, J., Tian, X. W. et al. (2008). A pooled analysis of gender and trauma-type effects on

- responsiveness to treatment of PTSD with venlafaxine extended release or placebo. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(10), 1529-1539.
109. Rousseau C., Kevin Pottie MD MCISc, Brett D. Thombs PhD, Marie Munoz MD, Tomas Jurcik MA (2010) for the Canadian Collaboration for Immigrant and Refugee Health, GUIDELINES FOR IMMIGRANT HEALTH appendix 11 : Post traumatic stress disorder: evidence review for newly arriving immigrants and refugees
110. Ruggiero, K. J., Rheingold, A. A., Resnick, H. S., Kilpatrick, D. G., & Galea, S. (2006). Comparison of two widely used PTSD-screening instruments: Implications for public mental health planning. *Journal of Traumatic Stress: Official Publication of The International Society for Traumatic Stress Studies*, 19(5), 699-707.
111. Seedat, S., Stein, D. J., & Carey, P. D. (2005). Post-traumatic stress disorder in women: epidemiological and treatment issues. *CNS Drugs*, 19(5), 411-427.
112. Shea, M. T., Zlotnick, C., Dolan, R., Warshaw, M. G., Phillips, K. A., Brown, P., & Keller, M. B. (2000). Personality disorders, history of trauma, and posttraumatic stress disorder in subjects with anxiety disorders. *Comprehensive psychiatry*, 41(5), 315-325.
113. Soeter, M., & Kindt, M. (2012). Stimulation of the noradrenergic system during memory formation impairs extinction learning but not the disruption of reconsolidation. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 37(5), 1204-1215.
114. Soeter, M., & Kindt, M. (2015). An abrupt transformation of phobic behavior after a post-retrieval amnesic agent. *Biological psychiatry*, 78(12), 880-886.
115. Song, F., Freemantle, N., Sheldon, T. A., House, A., Watson, P., Long, A., & Mason, J. (1993). Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *Bmj*, 306(6879), 683-687.
116. Stein, M. B., Kerridge, C., Dimsdale, J. E., & Hoyt, D. B. (2007). Pharmacotherapy to prevent PTSD: Results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients. *Journal of Traumatic Stress: Official Publication of The International Society for Traumatic Stress Studies*, 20(6), 923-932.
117. Stickgold, R., & Walker, M. P. (2007). Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. *Sleep Medicine*, 8(4), 331-343.

118. Tarrier, N., & Sommerfield, C. (2004). Treatment of chronic PTSD by cognitive therapy and exposure: 5-year follow-up. *Behavior Therapy*, 35(2), 231-246.
119. Tucker, P., Zaninelli, R., Yehuda, R., Ruggiero, L., Dillingham, K., & Pitts, C. D. (2001). Paroxetine in the treatment of chronic posttraumatic stress disorder: results of a placebo-controlled, flexible-dosage trial. *The Journal of clinical psychiatry*.
120. Ursano, R. J., Fullerton, C. S., Epstein, R. S., Crowley, B., Vance, K., Kao, T. C., & Baum, A. (1999). Peritraumatic dissociation and posttraumatic stress disorder following motor vehicle accidents. *American Journal of Psychiatry*, 156(11), 1808-1810.
121. Vaiva, G., Jehel, L., Cottencin, O., Ducrocq, F., Duchet, C., Omnes, C., & Roelandt, J. L. (2008). Prévalence des troubles psychotraumatiques en France métropolitaine. *L'Encéphale*, 34(6), 577-583
122. Vaiva, G., Brunet, A., Lebigot, F., Boss, V., Ducrocq, F., Devos, P., & Goudemand, M. (2003). Fright (effroi) and other peritraumatic responses after a serious motor vehicle accident: prospective influence on acute PTSD development. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 48(6), 395-401.
123. Vaiva, G., Ducrocq, F., Jezequel, K., Averland, B., Lestavel, P., Brunet, A., & Marmar, C. R. (2003). Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. *Biological psychiatry*, 54(9), 947-949.
124. Van Etten, M. L., & Taylor, S. (1998). Comparative efficacy of treatments for post-traumatic stress disorder: A meta-analysis. *Clinical Psychology & Psychotherapy: An International Journal of Theory and Practice*, 5(3), 126-144.
125. Van Stegeren, A. H., Goekoop, R., Everaerd, W., Scheltens, P., Barkhof, F., Kuijjer, J. P., et al. (2005). Noradrenaline mediates amygdala activation in men and women during encoding of emotional material. *Neuroimage*, 24(3), 898-909.
126. Ventureyra, V. A., Yao, S. N., Cottraux, J., Note, I., & De Mey-Guillard, C. (2002). The validation of the Posttraumatic Stress Disorder Checklist Scale in posttraumatic stress disorder and nonclinical subjects. *Psychotherapy and psychosomatics*, 71(1), 47-53.
127. Vidal, Le dictionnaire médical édition 2017
128. Weathers, F. W., Litz, B. T., Herman, D. S., Huska, J. A., & Keane, T. M. (1993, October). The PTSD Checklist (PCL): Reliability, validity, and diagnostic

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

129. Weiss, D. S., Marmar, C. R., Metzler, T. J., & Ronfeldt, H. M. (1995). Predicting symptomatic distress in emergency services personnel. *Journal of consulting and clinical psychology*, 63(3), 361
130. Yao, S. N., Cottraux, J., Note, I., De, C. M. G., Mollard, E., & Ventureyra, V. (2003). Evaluation of post-traumatic stress disorder: validation of a measure, the PCLS. *L'Encephale*, 29(3 Pt 1), 232-238.

ANNEXES

1) Fiches de psychoéducation distribuées aux patients du groupe TCC (L. GROSS)

a. Mécanismes du stress

PSYCHOEDUCATION

PHYSIOLOGIE DU STRESS

MECANISMES PHYSIOLOGIQUES ET PSYCHOLOGIQUES DU STRESS

« On peut définir le stress comme la réaction réflexe, neurobiologique, physiologique et psychologique d'alarme, de mobilisation et de défense, de l'individu à une agression, une menace ou une situation inopinée. » L. CROCQ

Quelques informations sur le stress...

Face à une situation menaçante, le stress est une réaction importante ayant une fonction adaptative : il nous permet soit d'affronter la menace, soit d'y échapper. C'est ce que l'on appelle le **coping**. Cependant, dans le cas où le stress serait trop intense ou prolongé, il peut se muer en une réaction de stress dépassée, inadaptative et ayant des effets nocifs sur le système nerveux.

A. MECANISMES PSYCHOLOGIQUES

• STRESS ADAPTATIF

Sur le plan **psychologique** on retrouve :

- Sur le plan cognitif : une élévation du niveau de vigilance, une focalisation de l'attention sur la menace, une exacerbation des capacités d'évaluation et de raisonnement permettant l'élaboration d'une décision.
- Sur le plan émotionnel : sentiments d'appréhension, de peur, de combativité, de colère, qui permettent d'entretenir l'état d'alerte vis à vis de la menace. S'en suit une tension interne qui pousse au choix d'une décision pour entrer dans l'action.
- Sur le plan comportemental : production d'une séquence de gestes et d'attitudes adaptés (préparation à la défense, au combat, fuite ...) ayant pour but de réduire ou de faire disparaître la menace.

Bien qu'elle soit salvatrice, la réaction de stress adaptative peut être éprouvante : elle épuise les capacités d'attention soutenue, de maîtrise émotionnelle et de contrôle moteur. Au niveau psychique, la personne peut avoir un sentiment d'irréalité vis à vis de ce qu'elle vient de vivre



• STRESS DEPASSE

Cette réaction inadaptée peut se présenter sous différentes formes :

- **La sidération** : Sur le plan cognitif, on retrouve une incapacité à percevoir et à identifier les stimuli internes et externes. Sur le plan émotionnel s'exprime le ressenti d'un état second, associé à une inhibition de la volonté, de la prise de décision et d'initiative. Sur le plan comportemental, on observe comme une paralysie malgré le danger.
- **L'agitation** : Sur le plan cognitif, on retrouve un envahissement du stress gênant les processus d'analyse et de compréhension de la situation et empêchant l'élaboration d'une décision. Sur le plan émotionnel s'exprime un état d'excitation et de désordre affectif qui empêchent le choix d'une action adaptée. Sur le plan comportemental, on observe une décharge motrice désordonnée.
- **La fuite/panique** : La prise de décision sur les plans cognitif, émotionnel et comportemental se tourne vers la fuite, cependant cette dernière est impulsive, non raisonnée et peut pousser la personne vers le danger plutôt que de l'en protéger.
- **Le comportement d'automate** : Au premier regard, cette réaction semble être normale, mais les plans cognitifs et émotionnels sont comme dissociés du plan comportemental sur lequel les gestes réalisés sont automatiques. A posteriori, les personnes ont des difficultés pour rappeler ce qu'elles viennent de faire.

B. MECANISMES PHYSIOLOGIQUES

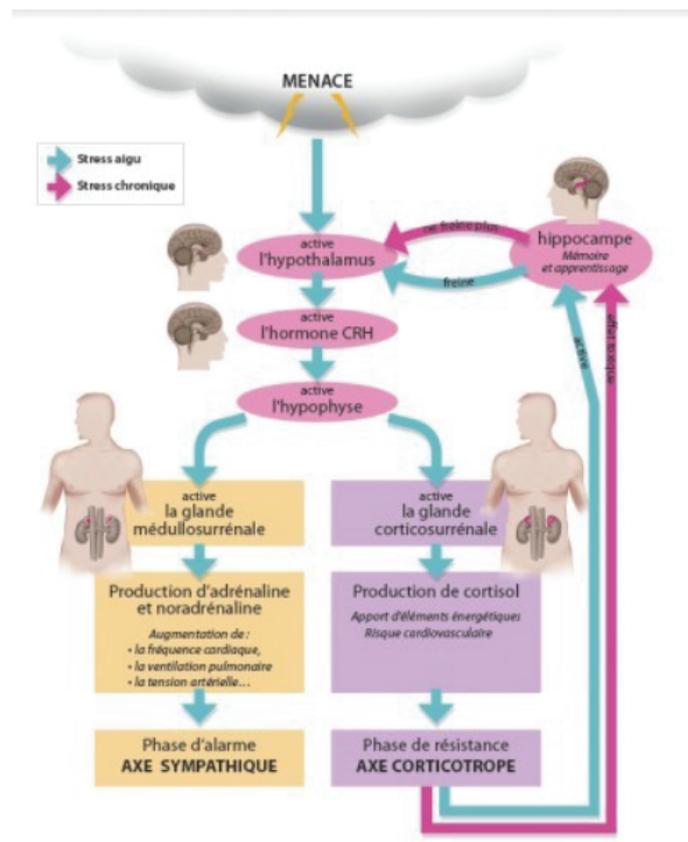
• STRESS ADAPTATIF

Sur le plan **physiologique** on retrouve une activation neurovégétative avec une accélération du rythme cardiaque et respiratoire, une élévation du taux de sucre sanguin ainsi qu'une fuite de la masse sanguine de la périphérie vers les organes. Plus précisément, pour répondre à un stimulus menaçant, l'organisme mobilise deux axes neuroendocriniens :

- l'axe sympathique permettant la production d' hormones du stress (adrénaline et de noradrénaline), donnant lieu à l'augmentation de la fréquence cardiaque, de la ventilation pulmonaire, de la tension artérielle etc... La prolongation de la réaction de stress nécessite le soutien du second axe.
- l'axe corticotrope permettant la production de cortisol donnant lieu à l'apport suffisant d'éléments énergétiques. Lorsque la menace disparaît, le cortisol a un effet apaisant pour l'organisme par le biais de l'hippocampe qui freine l'activation de l'hypothalamus, la production de CRH et donc l'activation des axes sympathique et corticotrope.

• STRESS DEPASSE

Dans le cas où le stress est causé par une agression exceptionnellement violente, une menace prolongée ou répétées à de courts intervalles de temps, l'**activation de l'axe corticotrope perdure** : Le cortisol reste élevé dans l'organisme et entraîne un effet toxique sur l'hippocampe, avec pour conséquence sur le long terme, une dégradation de la mémoire et des capacités d'apprentissage, associé à un effet anxiogène et dépressif par l'épuisement du système nerveux.



2

b. Le Trouble de Stress Post Traumatique

L'ETAT DE STRESS POST - TRAUMATIQUE

« L'état de stress post-traumatique (ESPT) est un état se caractérisant par le développement de symptômes spécifiques faisant suite à l'exposition à un événement traumatique dans un contexte de mort, de menaces de mort, de blessures graves ou d'agression sexuelle. » IUSMM.

A. DIFFERENTS TYPES D'EXPOSITION A UN EVENEMENT TRAUMATIQUE

L'exposition à un événement traumatique peut se faire de différentes manières : la personne vit personnellement ce/ces événement(s), la personne est témoin de ce/ces événement(s), la personne a appris que ce/ces événement(s) étaient arrivés à un proche ou la personne est exposée de façon répétée ou extrême à des détails aversifs de ce/ces événement(s).

On distingue l'**ESPT simple** (événement unique) de l'**ESPT complexe** (événements répétés sur plusieurs jours / semaines / années)

B. DES SYMPTOMES SPECIFIQUES

Soulignons qu'on ne parle d'ESPT que si les symptômes apparus persistent au-delà d'un mois après l'évènement. Entre l'évènement traumatique et la fin du premier mois, on parle d'état de stress aigu.



Les principaux symptômes de l'ESPT sont répartis en différentes catégories :

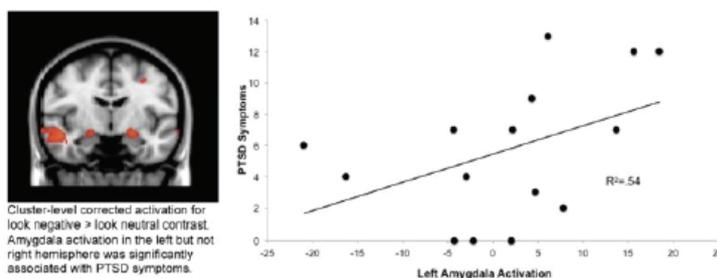
- **Intrusions** : Manifestations de souvenirs pénibles récurrents, involontaires et envahissants, rêves répétitifs pénibles, flash-backs (la personne se sent ou agit comme si l'évènement traumatique se reproduisait), détresse intense ou prolongée suite à l'exposition à des indices évoquant un aspect de l'évènement traumatique.
- **Evitements**: Manifestations d'évitements ou d'efforts pour éviter les rappels internes (souvenirs, les pensées ou les sentiments pénibles) en lien avec l'évènement traumatique et manifestations d'évitements ou d'efforts pour éviter les rappels externes (personnes, lieux, activités, objets, situations) éveillant des pensées ou des sentiments pénibles en lien avec l'évènement traumatique.
- **Altération des cognitions et de l'humeur** : Difficultés à rappeler un ou plusieurs aspects de l'évènement traumatique, croyances négatives, persistantes ou exagérées (vis à vis de soi-même, des autres ou du monde), idées persistantes et déformées concernant la cause ou les conséquences de l'évènement, état émotionnel négatif persistant, diminution marquée de l'intérêt ou de la participation à des activités, sentiment de détachement ou d'éloignement des autres, incapacité à éprouver du bonheur, de la satisfaction etc...
- **Hyper-réactivité** : Comportement irritables, crises de colère, comportements imprudent ou autodestructeur, hypervigilance, réaction de sursaut exagérée, troubles de la concentration, troubles du sommeil.

A ces symptômes peuvent être associés des symptômes dissociatifs avec la dépersonnalisation d'une part (expériences persistantes ou récurrentes d'un sentiment de détachement, d'être un observateur extérieur), et la déréalisation d'autre part (expériences persistantes ou récurrentes d'irréalité de l'environnement).

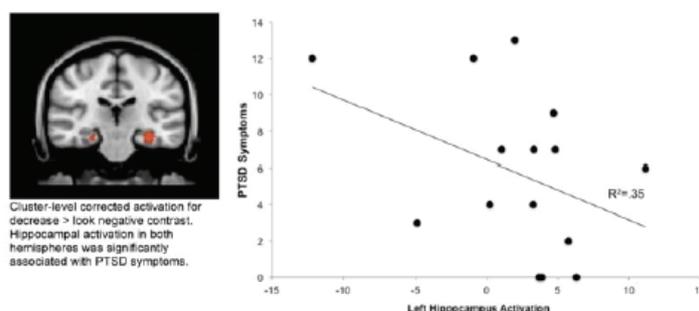
La fréquence et l'intensité de ces symptômes peuvent varier selon les personnes et selon le temps.

C. ALTERATIONS ANATOMIQUES CEREBRALES

- Amygdale : Il s'agit d'une structure impliquée dans la détection de la menace et dans les réponses de peur. Chez les personnes souffrant d'ESPT, l'amygdale est hyper-activée, ce qui explique la manifestation d'intrusions et d'hyper-réactivité



- Hippocampe : Il s'agit d'une structure connue pour son rôle dans la mémoire (encodage et rappel) et qui est particulièrement sensible au cortisol (*cf fiche mécanismes physiologique et psychologiques du stress*). Chez les personnes souffrant d'ESPT, cette structure est réduite, ce qui expliquerait les difficultés de rappel de certains aspect de l'évènement traumatique



- Cortex préfrontal Médian et cortex cingulaire antérieur : ces deux structures jouent un rôle central dans la régulation des émotions et dans la modulation attentionnelle. Elles permettent l'évaluation de la valeur des stimuli. Elles sont également impliquées dans les représentations de soi et le sentiment d'identité. Chez les personnes souffrant d'ESPT on observe une diminution du volume et de l'activité de ces deux structures. Ce phénomène expliquerait donc l'incapacité à contrôler efficacement l'attention, les réponses aux stimuli négatifs ainsi que la modification du sentiment d'identité et de la représentation de soi.

c. Thérapie cognitivo-comportementale

PRISE EN CHARGE DE L'ESPT PAR LES THERAPIES COGNITIVES ET COMPORTEMENTALES

Selon l'Institut universitaire de la santé mentale de Montréal, les résultats de plusieurs grandes études contrôlées confirment que les thérapies cognitives et comportementales (TCC) sont efficaces dans la prise en soin de l'ESPT avec un taux de réussite de 60% à 70%. Les effets de ces psychothérapies sont durables : on observe chez les patients un apaisement, une diminution de la manifestation des symptômes voire un rétablissement complet.

A. GENERALITES SUR LES TCC

En TCC, la personne souffrant d'ESPT est sujette à des **cognitions, des émotions et des comportements dysfonctionnels** qui la concernent elle, les autres et l'environnement. Ces dysfonctionnements dans les différents niveaux cités résultent d'un ou de plusieurs

apprentissages liés au vécu d'un événement traumatique

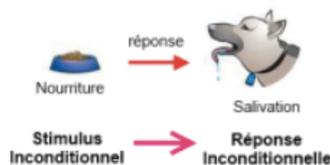
Le but de ces thérapies est donc, par un **nouvel apprentissage**, de retrouver des cognitions, émotions et comportements fonctionnels, **adaptés et choisis par le patient**.

B. CONDITIONNEMENTS ET APPRENTISSAGES

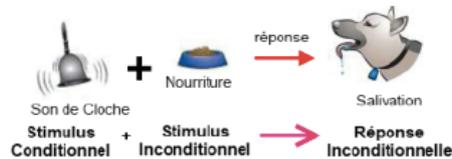
Le conditionnement est une forme d'apprentissage dans lequel l'organisme assimile un stimulus à une réponse.

- Conditionnement classique (PAVLOV) :

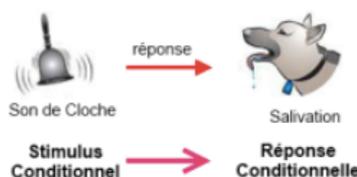
Prenons la situation où l'on présente de la nourriture à un chien. Ce **stimulus inconditionnel** déclenche une **réponse inconditionnelle**, réflexe de l'organisme qui est la salivation :



On veut essayer de faire en sorte qu'un **stimulus neutre**, autre que la nourriture, déclenche cette même réaction. Pour cela, nous associons la présentation de la nourriture au bruit d'une sonnette et nous répétons cela plusieurs fois.



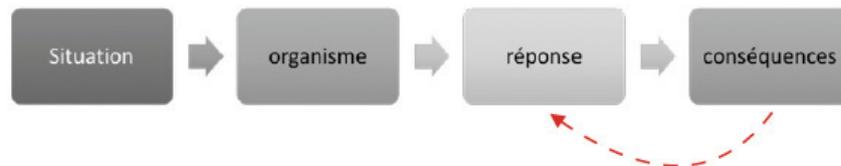
Après un nombre suffisant de répétitions, on constate que le chien salive dès la présentation de la sonnette, sans qu'il n'y ait besoin de lui montrer la nourriture. Associé au stimulus inconditionnel, le stimulus neutre est devenu conditionnel. De même, la réaction inconditionnelle est devenue une réponse conditionnelle : elle ne se manifeste plus comme un réflexe mais bien comme un apprentissage.



- Conditionnement opérant (SKINNER) :

Dans le conditionnement classique les réponses sont des réflexes, des réactions physiologiques automatiques. Dans le conditionnement opérant, les réponses sont des actions comportementales et volontaires, renforcées par les conséquences de ces actions sur l'organisme.

Plus précisément, selon le modèle « SORC », une situation a un impact sur l'organisme qui produit une réponse comportementale qui elle même induit des conséquences.



Ces conséquences peuvent être soit de l'ordre du renforcement, soit de l'ordre de la punition.

- Le renforcement implique des conséquences positives et permet d'accroître l'intensité et la fréquence du comportement qui précède. Il peut être de nature positive (la réponse apporte quelque chose de nouveau et d'agréable) ou négatif (la réponse supprime quelque chose de désagréable).

« *Je reçois des amis ce soir pour le dîner, je mets une robe, je reçois plein de compliments* ». Ici, les compliments vont renforcer le comportement de porter une robe.

= **Renforcement positif** .

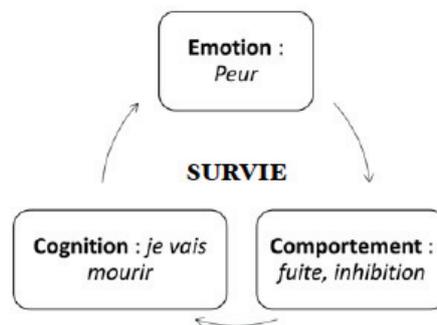
« *J'ai un entretien avec mon patron et cela me stresse, je fume une cigarette, cela m'apaise.* » Ici, la diminution du stress va renforcer le comportement de fumer.

= **Renforcement négatif**.

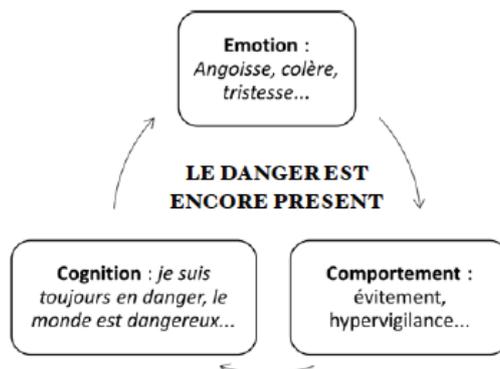
- La punition cause une aversion. La présence de conséquences négatives fait décroître l'intensité et la fréquence du comportement qui le précède.

C. MODELISATION DE L'ESPT EN TCC

Dans le cas d'un évènement traumatique, la personne se trouve en situation de danger et adopte un fonctionnement de survie sur les plans cognitif, émotionnel et comportemental.



Pour **MOWRER**, le traumatisme est une situation d'horreur qui enclenche des réponses spécifiques, de type physiologique, comportementale et émotionnelle. De nombreux stimuli qui étaient neutres lors du traumatisme deviennent des stimuli conditionnels et réactivent ces réponses, même après coup, comme si le danger était encore présent.



Pour **FOA**, la peur est étroitement reliée à la mémoire. Elle se structure par apprentissage de croyances et de significations sur soi, sur les autres et sur le monde. Elle permet de préparer l'individu à une réaction de défense ou de fuite face à un danger. A cause de son imprévisibilité et de son impossibilité à être contrôlé, l'évènement traumatique impacte les croyances communes et personnelles que la victime avait jusqu'alors : elle se retrouve donc dans l'impossibilité de discriminer les stimuli neutres des stimuli dangereux.

« Dans un lieu public, rien ne peut m'arriver » => « Si je reste ici, je suis en danger ».

Pour **HOROWITZ**, les symptômes de stress sont des réponses à un excès d'informations reçues lors du vécu de l'évènement traumatique. Cet excès est maintenu et entraîne un stress dépassé puis un ESPT à cause de la difficulté ou de l'échec à traiter ces informations pour les intégrer aux schémas de pensées existants. Tant que ces nouvelles données ne sont pas traitées, elles s'expriment sous formes de ruminations, de cauchemars et d'images intrusives. La victime doit donc pouvoir retrouver une cohérence interne pour que ces informations soient intégrées et fassent partie de la vision de soi, des autres et du monde.

D. PRISE EN SOIN DE L'ESPT PAR LES TCC

Le but des TCC est de rendre à la personne un fonctionnement efficient en induisant **une relaxation et un apaisement** sur le plan émotionnel, en **restructurant** les pensées négatives en pensées alternatives et positives et en **palliant à l'évitement** par l'exposition graduelle aux stimuli en lien avec le ou les évènements traumatiques. Cette exposition est importante, car si en apparence l'évitement est un soulagement, il entretient la manifestation de symptômes d'intrusions, de pensées négatives etc...

La thérapie par exposition prolongée a été mise au point dans les années 1990 par le Dr. FOA pour prendre en charge les victimes de traumatismes graves. C'est aujourd'hui une méthode validée scientifiquement et reconnue internationalement pour traiter l'ESPT. Son principe est d'« apprivoiser » la mémoire de l'évènement traumatique. En effet, les souvenirs en lien avec cet évènement peuvent être fragmentés et peu assimilés : l'exposition permet peu à peu de retrouver certains détails, d'établir une chronologie ordonnée et donc d'intégrer le souvenir dans un cadre cohérent. Il peut ainsi être traité efficacement tout en désensibilisant les émotions et sentiments négatifs qui lui sont associés.

2) Outils de TCC (source : <https://tccmontreal.com>)

a. Liste d'activités

LISTE D'ACTIVITÉS

Préparer une liste d'activités qui vous ont déjà plu, qui pourraient vous plaire ou vous donner un sentiment de satisfaction. Les activités qui ont du sens pour vous et qui s'inscrivent bien dans votre système de valeurs ont de meilleures chances de vous motiver. Veillez à ce que certaines d'entre elles soient facilement réalisables compte tenu de votre état actuel. Prenez soin aussi de choisir des activités qui vous aideront à augmenter et varier vos contacts sociaux. N'oubliez pas l'activité physique! C'est un antidépresseur dont l'efficacité est largement démontrée.

b. Registre des activités quotidiennes

REGISTRE DES ACTIVITÉS QUOTIDIENNES

Date : Du _____ Au _____

Note : Coter de 0 à 10 le degré de plaisir (P) et de maîtrise (M) à côté de chaque activité
(0 = absence, 10 = maximale)

HEURE	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
6-7h							
7-8h							
8-9h							
9-10h							
10-11h							
11-12h							
12-13h							
13-14h							
14-15h							
15-16h							
16-17h							
17-18h							
18-19h							
19-21h							
21-24h							
00-6h							

c. Tableau d'enregistrement des pensées automatiques

TABLEAU D'ENREGISTREMENT DES PENSÉES AUTOMATIQUES

ÉVÉNEMENT Situation ou occasion ou fil des pensées	ÉMOTION Spécifier l'émotion (0-100%)	PENSÉES AUTOMATIQUES Écrire textuellement les pensées et images à l'origine de l'émotion	FAITS QUI SOUTIENNENT LA PENSÉE AUTOMATIQUE	FAITS QUI CONTREDISENT LA PENSÉE AUTOMATIQUE	PENSÉES ALTERNATIVES Écrire les pensées réalistes résultant de la restructuration cognitive	RÉSULTAT Réévaluer l'intensité de l'émotion (0-100%)

d. Liste des situations évitées

LISTE DES SITUATIONS ÉVITÉES

1. Faites une liste aussi complète que possible de tout ce que vous vous empêchez de faire, ou des situations que vous évitez, à cause de la crainte qu'elles provoquent.
2. Attribuez ensuite à chacune de ces situations, une cote de 0 à 100/100, selon le degré d'anxiété que vous estimez qu'elle provoquerait.

3. Vous pouvez ensuite les classer par ordre croissant de crainte, en débutant par celle qui vous fait le moins peur jusqu'à celle qui est la pire.

- Clinical Global Impression (CGI amélioration)

Mesure de l'amélioration globale du patient (CGI-amélioration)

Avec l'échelle CGI-amélioration, le médecin évalue avec une échelle de sept points l'amélioration de l'état clinique du patient consécutive à un traitement.

1. Amélioration globale

Évaluez l'amélioration totale du patient, qu'elle soit ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé? Entourez.

0. Non évaluée
1. Très fortement amélioré
2. Fortement amélioré
3. Légèrement amélioré
4. Pas de changement
5. Légèrement aggravé
6. Fortement aggravé
7. Très fortement aggravé

2. Index d'efficacité

Évaluez en fonction de l'amélioration due au traitement seulement.

Sélectionnez l'effet thérapeutique (colonne) qui décrit le mieux l'amélioration du patient et les effets secondaires dus au traitement (ligne) et entourez le chiffre qui correspond à l'intersection entre l'effet thérapeutique et l'effet secondaire.

EXEMPLE : L'effet thérapeutique est évalué comme "modéré" et les effets secondaires sont jugés comme "n'interfère pas significativement avec le fonctionnement du patient", Entourer le croisement, soit "06".

Effet thérapeutique		Effets secondaires			
		Aucun	N'interfère pas significativement avec le fonctionnement du patient	Interfère pas significativement avec le fonctionnement du patient	Surpasse l'effet thérapeutique
Marqué	Grande amélioration. Rémission complète ou quasi complète de tout les symptômes	01	02	03	04
Modéré	Amélioration nette. Rémission partielle des symptômes	05	06	07	08
Minime	Amélioration faible qui ne change pas le statut clinique du patient	09	10	11	12
Inchangé ou pire		13	14	15	16

c. PCL-S

INSTRUCTIONS : Veuillez 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(e) par ce problème dans la dernière semaine. (Traduction J. Cottraux)

Dans le dernier mois, dans quelle mesure avez-vous été affecté par :	Pas du tout	Un peu	Parfois	Souvent	Extrêmement
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-alarme, 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

PCL-S for DSM-IV (11/1/94) - Weathers, Litz, Huska, & Keane - National Center for PTSD - Behavioral Science Division

4) Critères diagnostiques du TSPT selon le DSM-5, Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (« *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* »), publié par l'*American Psychiatric Association* en 2013.

A. Exposition à la mort, à des blessures graves, ou à la violence sexuelle, effectives ou potentielles, d'une (ou plusieurs) des façons suivantes :

1. Vivre directement l'événement traumatique.
 2. Être témoin, en personne, de l'événement vécu par d'autres.
 3. Apprendre que l'événement traumatique a été vécu par un membre de la famille proche ou un ami proche.
 4. Vivre une exposition répétée ou extrême aux détails pénibles de l'événement traumatique (par exemple, les premiers intervenants ou les policiers).
- B. Présence d'un (ou plusieurs) des symptômes intrusifs suivants associés à l'événement traumatique, ayant débuté après ce dernier :
1. Souvenirs pénibles récurrents, involontaires, et envahissants de l'événement traumatique.
 2. Rêves répétitifs pénibles dans lesquels le contenu et/ou l'affect sont liés à l'événement traumatique.
 3. Réactions dissociatives (flash-backs, par exemple) dans lesquelles l'individu se sent ou agit comme si l'événement traumatique se reproduisait. (De telles réactions peuvent survenir sur un continuum, l'expression la plus extrême étant une perte totale de conscience de l'environnement actuel.)
 4. Détresse psychologique intense ou prolongée à l'exposition à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect de l'événement traumatique.
 5. Réactions physiologiques marquées à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect de l'événement traumatique.
- C. Évitement persistant des stimuli associés à l'événement traumatique ayant débuté après ce dernier, comme en témoigne(nt) une ou les deux manifestations suivantes :
1. Évitement ou efforts pour éviter les souvenirs, les pensées ou les sentiments pénibles à propos de, ou étroitement associés à, l'événement traumatique.
 2. Évitement ou efforts pour éviter les rappels externes (personnes, lieux, conversations, activités, objets, situations) qui éveillent des souvenirs, des pensées ou des sentiments pénibles à propos de, ou étroitement associés à, l'événement traumatique.
- D. Altérations négatives des cognitions et de l'humeur associées à l'événement traumatique, ayant débuté ou s'étant aggravées après ce dernier, comme en témoignent deux (ou plus) des manifestations suivantes :

1. Incapacité de se rappeler un aspect important de l'événement traumatique (typiquement en raison d'une amnésie dissociative et non d'autres facteurs tels que blessure à la tête, alcool ou drogues).
 2. Croyances ou attentes négatives persistantes ou exagérées à propos de soi-même, des autres, ou du monde (par exemple, « Je suis mauvais », « On ne peut faire confiance à personne », « Le monde est complètement dangereux », « Mon système nerveux entier est définitivement ruiné »).
 3. Cognitions persistantes et déformées concernant la cause ou les conséquences de l'événement traumatique qui amènent l'individu à se blâmer ou à blâmer autrui.
 4. État émotionnel négatif persistant (par exemple, peur, horreur, colère, culpabilité ou honte).
 5. Diminution marquée de l'intérêt ou de la participation à des activités significatives.
 6. Sentiment de détachement ou d'éloignement des autres.
 7. Incapacité persistante de ressentir des émotions positives (par exemple, incapacité à éprouver du bonheur, de la satisfaction ou des sentiments affectueux).
- E. Altérations marquées dans l'activation et la réactivité associées à l'événement traumatique, ayant débuté ou s'étant aggravées après ce dernier, comme en témoignent deux (ou plus) des manifestations suivantes :
1. Comportement irritable et crises de colère (avec peu ou pas de provocation) généralement sous forme d'agression verbale ou physique envers des personnes ou des objets.
 2. Comportement imprudent ou autodestructeur.
 3. Hypervigilance.
 4. Réaction de sursaut exagérée.
 5. Problèmes de concentration.
 6. Troubles du sommeil (par exemple, difficultés à s'endormir ou à rester endormi ou sommeil agité).
- F. La durée de la perturbation (critères B, C, D, et E) est de plus que 1 mois.

- G. La perturbation entraîne une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement dans les domaines sociaux, professionnels, ou autres domaines importants.
- H. La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple, médicaments, alcool) ou d'une autre condition médicale.

Spécificateurs

Avec symptômes dissociatifs

Les symptômes rencontrent les critères d'un trouble de stress post-traumatique, et en plus, en réponse au stress, la personne vit des symptômes persistants et récurrents tels que l'une des manifestations suivantes :

1. **Dépersonnalisation** : expériences persistantes ou récurrentes d'un sentiment de détachement, et d'être un observateur extérieur de ses processus mentaux ou corporels (par exemple, sentiment d'être dans un rêve ; sentiment d'irréalité de soi ou de son corps ou que le temps se déroule lentement).
2. **Déréalisation** : expériences persistantes ou récurrentes d'irréalité de l'environnement (par exemple, l'environnement immédiat est vécu comme irréel, onirique, lointain, ou déformé).

Avec expression retardée

Ce spécificateur est utilisé si tous les critères diagnostiques ne sont remplis que 6 mois après l'événement (bien que l'apparition et l'expression de certains symptômes puissent être immédiates).

SERMENT D'HIPPOCRATE

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

RÉSUMÉ

Le psychotraumatisme est un sujet au centre de l'actualité psychiatrique, avec un lourd coût en Santé Publique. Bien que la thérapie d'exposition et les antidépresseurs soient validés comme le traitement de référence du Trouble de Stress Post Traumatique, de nouvelles voies thérapeutiques émergent, notamment via l'usage des bêta-bloquants.

Nous avons analysé l'impact du protocole d'étude « Paris Mémoire Vive » à l'initiative du Professeur Brunet, proposant un traitement à l'essai par blocage de la reconsolidation mnésique par propranolol, sur un paramètre d'efficacité, mesuré par les échelles de PCL-S, de CGI et de la MINI. Nous avons réalisé une étude ancillaire, de cohorte, unicentrique, en ouvert, sans groupe contrôle. Nous avons aussi recherché des facteurs prédictifs de résilience.

38 patients ont été inclus de Février 2017 à Octobre 2018. Au total, 60,7% des patients ayant reçu le traitement à l'essai étaient significativement améliorés, 57,1% l'étaient de façon importante, et 55,6% étaient considérés comme résilients. Il semble donc possible d'améliorer les symptômes post-traumatiques chez des patients atteints de TSPT par un traitement par blocage de la reconsolidation par propranolol. Le niveau d'éducation supérieur est ressorti dans notre travail comme un facteur prédictif de résilience, au contraire de l'âge ou bien de la traumatisation antérieure. Il semble donc intéressant d'attendre les résultats finaux du protocole Paris MEM à échelle nationale, pour obtenir la confirmation de ces effets positifs, voire réaliser de nouvelles études avec groupe contrôle et traitement placebo avec un échantillon large.

Mots-clés : Trouble de Stress Post Traumatique, blocage reconsolidation, propranolol, thérapie d'exposition, remémoration, résilience, facteur prédictif, attentat. <