



HAL
open science

État de stress post-traumatique chronique en France : état des lieux, prise en charge actuelle et perspectives d'avenir

Benoît Begoule

► **To cite this version:**

Benoît Begoule. État de stress post-traumatique chronique en France : état des lieux, prise en charge actuelle et perspectives d'avenir. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02431864

HAL Id: dumas-02431864

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02431864v1>

Submitted on 8 Jan 2020

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.

Année universitaire 2019-2020
Thèse n°22 soutenue le 19/12/19

THÈSE
pour l'obtention du
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par
Benoit BEGOULE
Né le 19 Novembre 1991 à AGEN (47)

Etat de stress post-traumatique chronique en France :
Etat des lieux, prise en charge actuelle et perspectives d'avenir

Jury :

Pr Véronique MICHEL
Pr Jean-François QUIGNARD
Dr Sylvain CLAVEL

Présidente du jury et directrice de thèse
Membre
Membre



UFR Sciences pharmaceutiques
146 Rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux ·

Remerciements

À mes parents, qui en plus de faire de moi l'homme que je suis aujourd'hui, m'ont continuellement aimé, aidé et soutenu tout au long de ma vie et de mes études et à qui je dois une grande partie de l'aboutissement de mes études et de la rédaction de cette thèse.

À ma famille, toujours présente et aimante, dont la vie et l'éloignement peuvent compliquer les retrouvailles mais avec qui chaque moment partagé est une joie renouvelée.

À mes grands-mères, à jamais dans mon cœur, source constante d'inspiration et de force et pour toujours mon meilleur exemple de la bonté de l'être humain.

À mes tontons, ceux présents et ceux partis trop tôt, dont je ne peux résumer tout ce qu'ils m'ont apporté en quelques lignes mais qui m'ont appris que le concept de famille ne devait rien aux liens du sang.

À mes Maîtres de Stage et collègues, pharmaciens ou préparateurs, qui tout au long de mes études m'ont tant aidé et appris et grâce à qui j'ai découvert, aimé et choisi la profession de pharmacien d'officine.

À mes amis, qui ont rendu ces longues études si courtes, toujours présents dans les bons comme les mauvais moments et dont n'importe quelles descriptions de ce qu'ils représentent pour moi ainsi que des moments partagés ne pourraient être qu'un euphémisme.

Aux [Cry], pour leur amitié, leur soutien, le temps et les victoires partagées au cours des années.

Table des abréviations

| | |
|--|--|
| ESPT : Etat de Stress Post-Traumatique | MDMA : 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine |
| ICD : International Classification of Diseases | PCL-S : PTSD Checklist-Specific |
| ESEMeD : European Study of the Epidemiology of Mental Disorders | CAPS : Clinician Administered PTSD Scale |
| SMPG : Santé Mentale en Population Générale | MAPS : Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies |
| TCC : Thérapie cognitivo-comportementale | FDA : Food and Drug Administration |
| EMDR : Eye Movement Desensitization and Reprocessing | EMA : European Medicine Agency |
| AMM : Autorisation de Mise sur le Marché | SSSPTSD : Severity of Symptoms Scale for PTSD |
| IES-R : Impact of Event Scale | RR : Rate Ratio ou rapport de taux |
| PSS-I : PTSD Symptom Scale Interview | IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry |
| PTDS : Posttraumatic Stress Diagnostic Scale | |
| AFTCC : Association Française de Thérapie Comportementale et Cognitive | |
| EMD : Eye Movement Desensibilisation | |
| EMDRIA : EMDR International Association | |
| 5-HTT : transporteur de la sérotonine | |
| HHS : hypothalamo-hypophyso-surrénalien | |
| HHT : hypothalamo-hypophyso-thyroïdien | |
| ACTH : adrénocorticotrophine | |
| TSH : thyroïdostimuline | |
| T ₄ : thyroxine | |
| T ₃ : triiodothyronine | |
| NMDA : N-methyl-D-aspartate | |
| ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine | |

Table des matières

| | | |
|--------|---|----|
| 1. | Présentation de l'état de stress post-traumatique..... | 5 |
| 1.1. | Définition | 5 |
| 1.2. | Historique | 6 |
| 1.3. | Description et diagnostic de l'ESPT selon le DSM-5 | 10 |
| 1.4. | Conséquences..... | 13 |
| 1.5. | Chiffres..... | 15 |
| 2. | Prise en charge actuelle en France..... | 16 |
| 2.1. | Recommandations françaises sur la prise en charge de l'ESPT chronique | 16 |
| 2.2. | Description de l'abord thérapeutique | 17 |
| 2.2.1. | Les thérapies cognitives et comportementales | 17 |
| 2.2.2. | La thérapie EMDR..... | 26 |
| 2.2.3. | Hypnose..... | 31 |
| 2.3. | Description de l'abord médicamenteux | 33 |
| 2.3.1. | Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine | 33 |
| 2.3.2. | Autres antidépresseurs | 34 |
| 2.3.3. | Les hypnotiques..... | 34 |
| 2.3.4. | Durée du traitement | 35 |
| 2.3.5. | Autres aspects médicamenteux | 35 |
| 2.4. | Conclusion | 35 |
| 3. | Les perspectives d'avenir | 36 |
| 3.1. | Neurobiologie et physiopathologie de l'ESPT | 36 |
| 3.1.1. | Modèle fonctionnel de la réponse neurobiologique au stress | 36 |
| 3.1.2. | Physiopathologie de l'ESPT | 39 |
| 3.2. | Les nouvelles stratégies thérapeutiques de l'ESPT | 43 |
| 3.2.1. | Propranolol dans l'ESPT chronique | 44 |
| 3.2.2. | Psychothérapie assistée par MDMA | 49 |
| 4. | Conclusion | 68 |
| | Bibliographie | 69 |

1. Présentation de l'état de stress post-traumatique

1.1. Définition

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.

Cet état apparait comme une réponse à un évènement ou une situation (de courte ou de longue durée) d'une nature exceptionnellement menaçante ou catastrophique probablement capable de déclencher une détresse chez à peu près n'importe qui (1).

S'il est en effet normal d'être effrayé pendant ou après une situation traumatisante, la peur déclenchant de nombreuses réactions corporelles afin d'aider à se défendre contre le danger ressenti, il est également normal de voir apparaître de nombreuses réactions diverses à un trauma. Cependant, la plupart des personnes vont récupérer de leurs symptômes initiaux ; les personnes continuant à subir ces symptômes peuvent alors en général être diagnostiquées avec un trouble de stress post-traumatique. On peut ainsi définir l'ESPT comme une persistance des effets du danger sur le corps malgré la disparition de toute menace (2).

Il est important de noter que toutes les personnes subissant un trauma ne développent pas un ESPT (qu'il soit chronique ou aigu). De plus, toutes les personnes avec un ESPT n'ont pas vécu une situation dangereuse, puisque certaines expériences comme la perte soudaine d'un être cher ou l'inquiétude que l'on peut ressentir pour quelqu'un vivant une situation dangereuse peuvent également causer un ESPT (3).

Si les symptômes se manifestent en général assez tôt (dans les trois mois suivant l'évènement traumatisant), ils peuvent parfois mettre des années à se manifester. Pour rentrer dans le diagnostic d'ESPT, ces symptômes doivent durer au-delà d'un mois et être suffisamment sévères pour interférer avec la vie familiale, sociale et/ou professionnelle du patient. De plus, l'évolution de la pathologie est extrêmement variable, avec certains patients récupérant en quelques mois, là où pour d'autres les symptômes vont durer bien plus longtemps. On définit ainsi l'ESPT comme chronique lorsque les symptômes persistent au-delà de 12 mois.

1.2. Historique

Il est facile de supposer que le concept de traumatisme et ses conséquences existent depuis l'aube de l'humanité, il semble cependant intéressant de voir l'évolution de ces deux concepts à travers l'histoire.

Le support le plus ancien de référence est forcément la littérature : ainsi les plus vieilles traces remontent à l'Illiade et l'Odyssée de Homère qui décrit des soldats traumatisés par la guerre vers la fin du VIII^e siècle av. J.-C. (4). Un peu plus proche de nous, on retrouve l'œuvre de Shakespeare HENRI IV, écrite en 1598, dans laquelle le personnage de Henry Percy (surnommé Hotspur) souffre de cauchemars post-traumatiques (5).

En 1761, le médecin autrichien Joseph Léopold décrit des symptômes très proches de la définition moderne de l'ESPT et pose les bases d'un modèle de blessure psychologique. Il nomme cela Nostalgie : les soldats rapportent avoir le mal du pays, se sentir triste, avoir des problèmes pour dormir, de l'anxiété (6).

En 1813, le professeur Frank de l'hôpital de Vilnius en Lituanie produit un des premiers rapports médicaux détaillés d'un traumatisme psychique. Une jeune fille de 14 ans est admise en soin pour ce qui serait aujourd'hui diagnostiqué comme des réactions dissociatives répétées dues au fait d'avoir vu des soldats français menacer de tuer son père sous ses yeux et d'être « presque morte de peur » (4).

Au début de la guerre de sécession américaine (1861-1865), la définition de la Nostalgie évolue et se manifeste par une multitude de symptômes (engourdissements, folie, dépression, insomnie, paralysie partielle, troubles gastro-intestinaux, épilepsie, dyspnée, douleurs de poitrine, palpitations cardiaques, ...). Rien que sur la première année de la guerre, 5000 soldats sont diagnostiqués pour la Nostalgie, ce qui entraîne Hammond, médecin unioniste, à lancer une première recherche sur les troubles nerveux et mentaux chez les soldats. Il insiste sur le fait que les plus jeunes et moins matures des soldats sont les plus à risque et demande à passer l'âge d'enrôlement à 20 ans (ce qui lui sera refusé face à l'importance du conflit) (7).

Durant cette même guerre et jusqu'en 1871, Mendez Da Costa, un médecin de l'hôpital militaire de Philadelphie, observe et accumule données et preuves sur les névroses cardiaques accompagnées d'asthénie chronique ou perte de sensations. Face à la normalité des examens physiologiques, il affirme que cette affection est uniquement psychologique. Il la nomme « Cœur du soldat », mais elle sera renommée plus tard syndrome de Da Costa, et à la fin de la guerre, au moins 10000 soldats en sont diagnostiqués rien que pour l'Union. Il est également intéressant de noter l'émergence à la fin de la guerre d'un problème social dévastateur chez les vétérans : la « maladie du soldat » qui décrit une addiction à l'alcool, à l'opium, et/ou à la morphine, associée à des modifications comportementales (8).

En 1867, le chirurgien anglais Erichsens publie *On Railway and Other Injuries of the Nervous System*. Il y explique pour une des premières fois de l'Histoire qu'un évènement traumatique peut causer des conséquences aussi bien physiques que psychologiques. Ainsi, les personnes traumatisées par les accidents de chemins de fer sont diagnostiquées comme ayant un « *Railroad Spinal Syndrome* » qui se caractérise par une ataxie, d'autres troubles de la fonction musculaire, des troubles sensoriels, des douleurs dorsales, des désordres psychologiques, et qui souvent ne se développent que des mois après l'accident. Il pense cependant que c'est une commotion de la moelle épinière qui serait responsable des symptômes psychologiques chez les survivants (9).

En 1882, Charcot, neurologue français, utilise les termes de « *Névrose Traumatique* » et « *Historie Traumatique* » pour classer les patients présentant des symptômes post-traumatiques, supposant qu'ils avaient une prédisposition héritée et déclarant qu'une blessure physique pouvait entraîner des symptômes psychologiques (4).

En 1882 également, Erichsens publie *Concussion of the Spine* qui promeut la reconnaissance de l'ESPT avec la vision que les chocs nerveux sont causés par les blessures physiques résultant des accidents de chemin de fer (5).

En 1885, Page, un chirurgien, réfute toute cause spinale pour les symptômes d'ESPT, déclarant que le choc nerveux n'est pas un symptôme mais bien la cause, psychologique, entraînant le système nerveux du patient à mal fonctionner. Il introduira les termes de « *Nervous shock* » et « *Functional Disorder* » (9).

En 1889, Oppenheim, un neurologue allemand, utilise le terme de « *Névrose Traumatique* » pour décrire les symptômes de l'ESPT et fait ainsi passer l'utilisation du mot trauma en psychiatrie (terme utilisé auparavant uniquement en chirurgie) (4).

En 1911, Stierlin, un psychiatre suisse, étudie les effets de catastrophes naturelles, accidents de chemin de fer ou accidents de mines, et trouve des symptômes d'ESPT très longtemps après les évènements. Il déclare que la névrose traumatique n'a pas de prédisposition et sa cause clé sont de violentes émotions et l'effroi (10).

La première guerre mondiale verra de nombreux rapports sur ce qui sera décrit comme l'ESPT. Il est étudié et diagnostiqué au travers de termes comme « *Stress du combat* » ou « *Neurasthénie* » (4,9).

En 1915, Myers utilise le terme « *shell-shock* » pour décrire l'ESPT dans la littérature médicale. Le terme était déjà utilisé car les explosifs utilisés à cette époque étaient perçus comme provoquant des dommages cérébraux entraînant des symptômes tels que la panique ou la perte du sommeil. S'il a même été reconnu plus tard chez des soldats n'ayant même pas participé au combat, le « *shell-shock* » est aussi vu comme un trouble de la volonté, devant être géré avec des mesures disciplinaires et un retour rapide sur le champ de bataille (4).

Entre 1916 et 1917, Moerchen, un officier médical allemand dans les camps de prisonniers de guerre, suggère qu'un traumatisme peut causer des réponses biologiques anormales dans le système nerveux central, ce qui ne sera accepté que bien plus tard par la psychiatrie (11).

En 1926, le psychiatre allemand Bonhoeffer produit une étude déclarant que quasiment tous les cas de névroses traumatiques en temps de guerre ne sont que des maladies sociales des patients avec une faiblesse inhérente motivée par une possible compensation financière. Il affirme ainsi qu'une fois la compensation reçue, les symptômes disparaissent. Les vétérans allemands avec une névrose traumatique ne recevront plus de compensation (4).

En 1926, Sigmund Freud identifie les sentiments d'effroi comme la cause des névroses traumatiques, reconnaissant que des sentiments comme l'impuissance et la détresse sont aussi essentiels dans le trauma (4).

En 1940, Myers reconnaît que « *shell shock* » n'est pas un terme adéquat et devrait être séparé en « *shell concussion* » (commotion d'obus) et « *shell shock* », le premier représentant le penchant physiologique, le second le penchant psychiatrique. Myers reconnaît que l'effroi et l'horreur arrivent souvent avant le coup d'obus, qu'ils peuvent résulter d'un stress émotionnel plus que d'un obus explosant, et peuvent causer hystérie, neurasthénie et maladies psychiatriques (5).

En 1941, Kardiner déclare que les différents syndromes « *battle neurosis* », « *battle fatigue* », « *combat exhaustion* » et « *shell shock* » sont en fait tous les mêmes, à savoir le « trouble commun acquis en conséquence du stress de guerre », et suggère qu'il en est de même pour les névroses traumatiques en temps de paix (5). Pendant la guerre, le terme « *combat exhaustion* » (épuisement de combat) est utilisé pour décrire la survenue des symptômes de l'ESPT, d'anxiété et des réponses physiques aux traumatismes (4).

On remarque également à cette époque que les soutiens de collègues, amis ou voisins sont à la fois préventifs et curatifs pour les troupes traumatisées pendant la guerre, ce qui emmènera dans les années d'après-guerre à une approche par la psychothérapie de groupe pour les civils (4).

En 1948, le célèbre International Classification of Diseases (ICD), un manuel de diagnostic produit par l'OMS, inclut dans sa 6^{ème} version (ICD-6) pour la première fois une section sur les désordres mentaux. La section santé mentale est basée sur les manuels de diagnostic développés par l'American Armed Forces and Veterans Association. Ainsi le premier diagnostic de l'ESPT est appelé « *Acute situational maladjustment* » et se compose de trois formes : Excitabilité anormale sous stress mineur, Fatigue de combat et Fatigue opérationnelle (12).

En 1958, Venzlaff, un psychiatre allemand, publie une étude sur les victimes de la persécution nazie en Allemagne, et suggère qu'un stress extrême provoque un changement à vie de personnalité. En accord avec ces données, en 1992, l'OMS ajoute le syndrome « *Enduring Personality Change After Catastrophic Experience* » à son ICD-10. Il est aujourd'hui connu sous le nom d'ESPT complexe (4).

En 1968, l'OMS, lors du passage à l'ICD-8, introduit le terme « *Transient situational disturbance* » qui remplace le « *Acute situational maladjustment* » tout en incluant les diagnostics de Fatigue de combat et de « *Gross stress reaction* »(13).

Cette même année, sort également le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 2nd edition (DSM-II), un manuel de diagnostic produit par l'American Psychiatric Association qui reconnaît le « *Transient Situational Disturbance* » sous le nom de « *Adjustment reaction of adult life* » et qui recoupe l'impact des événements traumatiques et non traumatiques. Pour la première fois, les effets de traumatismes ne sont plus considérés comme reliés à la personnalité (14).

En 1974, Burgess, une infirmière clinicienne spécialisée en psychiatrie et Lytle Holmstrom, sociologue au Boston College, décrivent le *Rape Trauma Syndrome*, remarquant que les flashbacks et cauchemars qu'il entraîne ressemblent aux névroses traumatiques de la guerre (9).

En 1977, l'ICD-9 inclut « *l'Acute reaction to stress* » avec un désordre émotionnel, de la conscience ou psychomoteur ou un mélange des trois(13).

En 1978, Figley, lui-même un vétéran du Vietnam, publie *Stress Disorder among Vietnam veterans*, le premier livre édité sur l'ESPT des vétérans du Vietnam (15).

En 1980, le DSM-III présente pour la première fois le trouble de stress post-traumatique comme un diagnostic à part entière. Il est classé dans la section des troubles de l'anxiété et contient pour la première fois des critères de diagnostic. Ainsi, l'évènement ayant provoqué l'ESPT est conçu comme *hors du cadre des expériences humaines habituelles* et les exemples de traumatisme recourent les traumatismes militaires et civils. L'EPST est décrit plus sévère et durant plus longtemps si le traumatisme résulte d'une volonté humaine par opposition à accidentel (16).

En 1987, le DSM-III-R est publié et modifie les critères diagnostic de l'ESPT. Les symptômes d'évitement sont dorénavant nécessaires au diagnostic et les symptômes doivent durer au-delà d'un mois. Il précise aussi qu'une peur intense, terreur ou détresse est typiquement expérimentée pendant le traumatisme(17).

1.3. Description et diagnostic de l'ESPT selon le DSM-5

Les différents critères de diagnostic pour l'ESPT pour les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 6 ans présentés dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, cinquième édition (DSM-5) sont décrits ci-dessous.

Critère A

A été confronté à la mort ou à une menace de mort, à une blessure grave ou encore à une agression sexuelle d'une (ou plusieurs) des manières suivantes :

1. A vécu directement un ou plusieurs événements traumatisants.
2. A été le témoin, en personne, d'un ou plusieurs événements traumatisants.
3. A appris qu'un membre de sa famille ou un ami proche a été victime d'un ou plusieurs événements traumatisants. Dans les cas de la mort d'un membre de la famille ou d'un ami, ou d'une menace de mort à l'égard de ces personnes, l'événement doit avoir été violent ou accidentel.
4. En étant exposé de manière répétée ou extrême à des détails horribles d'un événement traumatisant (premiers intervenants ramassant des restes humains, agents de police qui entendent de manière répétée des détails concernant des violences sexuelles faites à des enfants). *Ceci ne s'applique pas à l'exposition par des médias électroniques, la télévision, des films ou des photos, sauf si cela est lié au travail.*

Critère B

Présence d'au moins un des symptômes d'intrusion suivants associés à un ou plusieurs événements traumatisants, qui sont apparus après que le ou les événements traumatisants se sont produits :

1. Souvenirs répétitifs, involontaires et envahissants du ou des événements traumatisants.
2. Rêves récurrents dont le contenu ou les émotions, ou les deux, sont liés à l'événement et qui provoquent un sentiment de détresse.
3. Réactions dissociatives (rappels d'image) au cours desquelles la personne se sent ou agit comme si l'événement traumatisant se reproduisait. *(Ces réactions peuvent survenir à différents niveaux, la réaction la plus intense étant la perte de conscience de l'environnement actuel).*

4. Sentiment intense ou prolongé de détresse psychique lors de l'exposition à des indices internes ou externes évoquant ou ressemblant à un aspect du ou des événements traumatisants.

5. Réactivité physiologique marquée lors de l'exposition à des indices internes ou externes pouvant évoquer ou ressembler à un aspect du ou des événements traumatisants.

Critère C

Évitement persistant des stimuli associés à un ou plusieurs événements traumatisants, ayant débuté après que celui-ci ou ceux-ci se sont produits, comme l'indique au moins un des symptômes suivants :

1. Évitement ou tentative d'évitement des souvenirs, pensées ou sentiments pénibles relatifs à l'événement traumatisant ou qui y sont étroitement associés.

2. Évitement ou tentative d'évitement des rappels externes (personnes, endroits, conversations, activités, objets, situations) qui ramènent à l'esprit des souvenirs, pensées ou sentiments pénibles relatifs à l'événement traumatisant ou qui y sont étroitement associés.

Critère D

Perturbations négatives sur la cognition et l'humeur associées à un ou plusieurs événements traumatisants, qui ont commencé ou ont empiré après que un ou plusieurs événements traumatisants se sont produits, comme l'indiquent au moins deux des symptômes suivants :

1. Incapacité de se souvenir d'éléments importants du ou des événements traumatisants (typiquement attribuable à une amnésie dissociative et pas à d'autres facteurs comme une blessure à la tête, ou à la consommation d'alcool ou de drogues).

2. Croyances ou attentes négatives, à propos de soi-même, d'autrui ou du monde, persistantes et exagérées (« Je suis une mauvaise personne », « On ne peut faire confiance à personne », « Le monde est un endroit tout à fait dangereux », « Tout mon système nerveux est détruit de façon permanente »).

3. Idées déformées persistantes concernant la cause ou les conséquences du ou des événements traumatisants qui poussent la personne à se blâmer ou à blâmer autrui.

4. État émotionnel négatif persistant (par exemple peur, horreur, colère, culpabilité, ou honte).

5. Réduction nette de l'intérêt pour des activités importantes ou bien réduction de la participation à ces mêmes activités.

6. Sentiments de détachement ou de marginalisation par rapport aux autres.

7. Incapacité persistante de ressentir des émotions positives (par exemple incapacité d'éprouver des sentiments de bonheur, de satisfaction ou d'affection).

Critère E

Profondes modifications de l'état d'éveil et de la réactivité associées à un ou plusieurs événements traumatisants, qui ont commencé ou ont empiré après qu'un ou plusieurs événements traumatisants se sont produits, comme l'indiquent au moins deux des symptômes suivants :

1. Irritabilité et accès de colère (avec peu ou pas de provocation) qui s'expriment typiquement sous forme d'agression verbale ou physique envers des personnes ou des objets.
2. Comportement irresponsable ou destructeur.
3. Hypervigilance.
4. Étonnement démesuré.
5. Problèmes de concentration.
6. Troubles du sommeil (par exemple difficulté à s'endormir ou à rester endormi, ou sommeil agité).

Critère F

La perturbation (symptômes décrits aux critères B, C, D et E) dure plus d'un mois.

Critère G

La perturbation entraîne, sur le plan clinique, une détresse ou une incapacité importante dans les dimensions sociale, professionnelle, ou toute autre dimension importante du fonctionnement.

Critère H

La perturbation n'est pas attribuable aux effets physiologiques d'une substance (médicament ou alcool) ou à une autre affection.

L'ESPT peut être défini avec symptômes dissociatifs si les symptômes de la personne satisfont aux critères d'ESPT et que, de plus, en réaction à l'agent stressant, la personne présente les symptômes persistants ou récurrents de l'un ou l'autre des états suivants :

1. Dépersonnalisation : Sentiment persistant ou récurrent d'une personne d'être détachée de ses propres processus mentaux ou de soi-même comme si elle ne faisait qu'observer (sentiment de vivre dans un rêve, que son corps n'est pas réel ou que tout se passe au ralenti).

2. Déréalisation : Sentiment persistant ou récurrent que l'environnement n'est pas réel (le monde environnant ne semble pas réel, la personne a l'impression d'être dans un rêve, se sent distante ou détachée de soi).

Pour être diagnostiqué d'un ESPT selon le DSM-5, il faut remplir les critères suivants :

- Critère A
- Un symptôme ou plus du critère B
- Un symptôme ou plus du critère C
- Deux symptômes ou plus du critère D
- Deux symptômes ou plus du critère E
- Les critères F à H

1.4. Conséquences

Ainsi, les critères diagnostiques du DSM-5 sont intéressants car ils sont très révélateurs :

Les critères A sont relatifs au trauma et décrivent la cause. Le critère F définit la chronicité et le critère H permet de distinguer l'ESPT d'autres traumatismes similaires mais liés à la prise de substances particulières.

Tous les autres critères sont des conséquences directes du trauma :

Les critères B représentent la conséquence la plus « représentative » de l'ESPT aux yeux du public, se voyant comme le trauma qui ne quitte jamais vraiment l'esprit du patient.

Les critères C sont aisément compréhensibles au vu des critères B : le patient essaye d'éviter tout ce qui le ramène à ce trauma déjà omniprésent. L'évitement de causes externes vastes peut conduire à terme le patient à complètement se couper du reste du monde.

Les critères D sont les conséquences directes des critères précédents, expliquant comment tous ces facteurs peuvent modifier le fonctionnement cognitif et émotionnel du patient.

Les critères E représentent les profondes modifications de l'état d'éveil et de la réactivité et les critères G décrivent les ultimes critères de la conséquence des conséquences, entraînant des incapacités de fonctionnement du patient dans divers domaines.

De plus, le retentissement de l'ESPT ne s'arrête pas là car il est associé à de nombreuses comorbidités (18–21). Ainsi, on retrouve chez les patients souffrant d'ESPT de nombreux autres troubles associés, les plus fréquents étant :

- troubles anxieux (dans 61,5% des cas)
- troubles dépressif (dans 39,1 % des cas)

- risque suicidaire (dans 30,9% des cas)
- abus et dépendance à l'alcool et autres substances

Cela démontre que d'un trauma peuvent découler des années de conséquences et de souffrances dont aucun aspect de la vie du patient n'est potentiellement à l'abri. Cela complique évidemment le vécu et le traitement de la pathologie, d'autant plus que la grande majorité des patients souffrant d'un EPST développera au moins un trouble comorbide, et de nombreux patients en développeront au moins trois.

Il en découle que la prise en charge thérapeutique d'un ESPT, d'autant plus s'il est chronique, doit, en plus de cibler les symptômes du patient, prendre en compte tous les troubles associés, ces derniers étant facteurs de mauvais pronostic et s'aggravant mutuellement.

On peut ainsi classer l'ESPT et ses conséquences selon la liste ci-dessous, catégorisée et non exhaustive.

Répercussions psychologiques et psychiatriques :

- dépression majeure
- abus de substances
- troubles anxieux, phobiques, paniques, alimentaires, du sommeil, ...
- risque de suicide démultiplié
- difficultés de concentration

Répercussions somatiques :

- douleurs diffuses
- troubles dermatologiques, digestifs, cardiologiques, hormonaux, gynécologiques
- diabète
- hypertension artérielle
- migraines

Répercussions sociales, relationnelles, fonctionnelles :

- sentiments de défiance conduisant à l'isolement
- fonctionnement quotidien très inférieur après le traumatisme
- sentiment d'insatisfaction
- irritabilité
- instabilité professionnelle / impossibilité de travailler / perte d'emploi
- divorce fréquent
- absentéisme

1.5. Chiffres

Plusieurs études ont été menées sur les troubles mentaux en Europe et dans le monde et permettent de présenter quelques chiffres concernant l'ESPT. Pour l'Europe et la France, les chiffres ci-dessous proviennent en particulier de deux études appelées ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders) et SMPG (Santé Mentale en Population Générale).

L'étude ESEMeD a été menée dans 6 pays de l'Europe de l'Ouest (Espagne, Italie, Allemagne, Pays-Bas, Belgique et France) en interviewant 21425 personnes de 18 ans ou plus entre janvier 2001 et août 2003 (22). Cette étude a montré que la France avait une prévalence sur 12 mois de 2,3% pour l'ESPT, soit l'une des prévalences les plus élevées en comparant aux autres pays étudiés. Les femmes semblent plus touchées que les hommes tout en étant moins exposées à un événement traumatique potentiel. De plus, près de 43% des cas d'ESPT recensés dans cette étude étaient des patients français. Des données extrapolées de cette étude sur 1436 personnes ont permis de donner certains chiffres plus précis pour la France (23). Dans cet échantillon de personnes, 72% ont subi au cours de leur vie un événement traumatique, et cette étude indique alors une prévalence au cours de la vie de 3,9%. Les causes majeures d'apparition d'un ESPT sont le fait d'être battu par un partenaire affectif (25%), avoir un enfant gravement malade (23,5%), ou avoir subi un viol (21,5%), avec une durée moyenne de l'ESPT de 5 ans, durée cependant extrêmement variable selon le type d'évènement.

L'étude SMPG a été menée en France métropolitaine entre 1999 et 2003 sur plus de 36000 personnes de 18 ans ou plus (19). Elle montre une prévalence à un mois de l'ESPT de 0,7%. Dans cette étude, 100% des patients souffrant d'un ESPT déclarent ressentir une gêne dans les relations sociales, mais seulement 53% déclarent se sentir malade, suggérant que pour presque la moitié des patients, l'ESPT serait plus un handicap à gérer qu'un trouble à traiter. Cette étude montre également que seulement 50% des patients souffrants d'ESPT ont déjà, dans ce cadre, suivi une psychothérapie, alors que 75% ont déjà pris un traitement médicamenteux, ces traitements étaient principalement des antidépresseurs (29%), des anxiolytiques (32%) et des hypnotiques (27%); cependant, dans 27% des cas, ces traitements n'ont pas entraîné de changement et ont même provoqué une aggravation dans 16% des cas.

Les chiffres observés dans ces études peuvent varier d'un pays à l'autre, et les différences observées entre les pays européens peuvent s'expliquer notamment par les variations d'exposition à la guerre (en particulier la seconde guerre mondiale), mais aussi par des traumatismes et des orientations culturelles variables (24). Enfin, d'autres études permettent de comparer ces chiffres à d'autres pays non européens, en particulier aux Etats-Unis où la prévalence de l'ESPT est plus forte (3,5% à douze mois et 6,8% au cours de la vie) (25,26).

2. Prise en charge actuelle en France

2.1. Recommandations françaises sur la prise en charge de l'ESPT chronique

Dans le cadre de l'EPST chronique, la France possède des recommandations claires sur la prise en charge, élaborées par la Haute Autorité de Santé et présentées ci-dessous (27). Seul l'ESPT chronique durant plus d'un an est dans le champ de l'Affection longue durée. Les objectifs généraux de la prise en charge sont les suivants :

- Diminuer les symptômes, les comorbidités et les incapacités après un événement traumatique.
- Réduire le niveau de détresse et prévenir les récurrences à long terme.
- Améliorer le fonctionnement et la qualité de vie.
- Obtenir le minimum d'effets indésirables des traitements.

Le traitement concerne l'ESPT et les comorbidités souvent associées (notamment dépression, risque de suicide, dépendance vis-à-vis de drogues ou de l'alcool). Le soutien psychosocial est essentiel chez la plupart des patients victimes de traumatismes graves (viols, accidents, attentats, catastrophes naturelles). L'information du patient sur son trouble et sur ses droits est essentielle, et peut être facilitée par le soutien d'associations de patients ou d'aide aux victimes (par exemple assistances juridiques, psychothérapies).

Le traitement de l'ESPT repose à la fois sur les psychothérapies structurées et des traitements médicamenteux. Dans les psychothérapies, le traitement de choix est la Thérapie cognitivo-comportementale (TCC) centrée sur le traumatisme, ou la thérapie EMDR (*eye movement desensitization and reprocessing*) utilisant la désensibilisation avec mouvements oculaires, mais contre-indiquée en cas de pathologie psychotique. Le traitement psychothérapeutique est proposé quel que soit le délai écoulé depuis le traumatisme. Ce traitement est conduit en entretiens individuels, habituellement au nombre de 15 à 20 séances, au rythme de 1 ou 2 par semaine. En l'absence d'amélioration ou en cas d'amélioration limitée, une réévaluation du diagnostic est nécessaire. De plus, un changement de thérapie ou une intensification de la thérapie associée à un traitement médicamenteux peuvent être proposés. Les techniques d'hypnose peuvent être bénéfiques sur certains symptômes (douleurs, anxiété, cauchemars).

Le traitement médicamenteux est indiqué dans les formes chroniques durant depuis plus de un an (dépression quasi systématiquement associée). La paroxétine est la seule molécule ayant une AMM dans cette indication. En cas d'échec de la paroxétine, un avis spécialisé est nécessaire : les médicaments utilisés dans l'ESPT (hors AMM) sont les autres Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (fluoxétine, fluvoxamine,

sertraline) ou les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, imipramine). La durée initiale doit être de 12 semaines avant de changer de traitement. Si les problèmes de sommeil sont importants, un traitement hypnotique de courte durée peut être proposé. En cas de non-réponse au traitement médicamenteux, l'avis du psychiatre doit être demandé. L'efficacité de l'association thérapie cognitivo-comportementale et ISRS peut être supérieure à celle de chaque traitement isolément.

Concernant le suivi du traitement, si le traitement médicamenteux est efficace, il doit être poursuivi 1 an avant d'envisager l'arrêt progressif. Les outils disponibles pour mesurer l'efficacité des traitements sont les échelles *Impact of Event Scale* (IES-R), *PTSD Symptom Scale Interview* (PSS-I) et *Posttraumatic Stress Diagnostic Scale* (PTSDS). La poursuite du traitement au-delà de 2 ans doit se faire sur avis spécialisé. Concernant le rythme des consultations, les patients à risque de suicide doivent être revus 1 semaine après le début du traitement, puis régulièrement. En l'absence de risque de suicide, les patients doivent être revus 2 semaines après le début du traitement puis régulièrement, par exemple toutes les 2 à 4 semaines pendant les 3 premiers mois, puis à intervalles plus longs en cas de bonne réponse au traitement.

2.2. Description de l'abord thérapeutique

2.2.1. Les thérapies cognitives et comportementales

Les TCC représentent une approche clinique particulière qui est une application à la psychothérapie des principes issus de la psychologie et donc un ensemble de traitements fondés sur les connaissances issues de la psychologie scientifique (28). Il s'agit du courant psychothérapeutique le mieux validé par la recherche, ce qui explique sa place dans la stratégie thérapeutique car ces thérapies ont pu être évaluées au moyens d'études contrôlées et ont démontré leur effets sur l'atténuation des symptômes (29). Elles mettent l'accent sur la méthode expérimentale pour comprendre et modifier les comportements ainsi que les pensées et les émotions qui y sont associées. Il y a 3 composantes en TCC : les composantes comportementale, cognitive et émotionnelle.

2.2.1.1. Historique

La Première vague des TCC est le comportementalisme qui prend ses racines au début du XX^{ème} siècle avec les travaux de Pavlov établissant le principe de conditionnement répondant, et ceux de Skinner, qui introduisent la notion de conditionnement opérant (30). A partir des années 1950, les théories du conditionnement permettent par leur application le développement des thérapies comportementales, avec une diffusion commençant d'abord par les pays Anglo-saxons dans les années 1960 puis s'implantant en France au début des années 1970, notamment avec la création de l'AFTCC (Association Française de

Thérapie Comportementale et Cognitive), fondée en 1972. Dans une époque où le modèle psychanalytique est prédominant, les travaux de Wolpe sur l'anxiété et son protocole de désensibilisation systématique des phobies basés sur une méthodologie expérimentale permettent l'essor des thérapies comportementales (31).

En parallèle, dans les années 1970, la thérapie cognitive va se développer principalement au travers des travaux de Beck, et va aboutir à la fusion des concepts des cognitivistes et des comportementalistes, notamment grâce aux travaux de Bandura en 1977, qui explique la régulation des mécanismes du comportement humain par les événements cognitifs, créant ainsi les thérapies cognitivo-comportementales (32).

Depuis les années 1990, s'ajoute aux deux premières vagues, la troisième, basée sur l'émotion. Cette nouvelle génération de thérapie place les processus émotionnels au centre de la thérapie. Une approche fonctionnelle du rapport du patient au contenu douloureux de son expérience et de son vécu de la pathologie est utilisée dans le but de développer une flexibilité psychologique au travers de la reconnaissance et de l'exploration active des émotions (33).

2.2.1.2. Principes thérapeutiques des TCC

2.2.1.2.1. La première vague comportementaliste

La composante comportementaliste se base sur les théories de l'apprentissage. Le conditionnement répondant (dit également classique ou pavlovien) et le conditionnement opérant (dit également skinnerien ou instrumental) représentent les lois d'apprentissage caractérisant l'ensemble des êtres vivants.

Le conditionnement répondant mis en évidence par Pavlov a pour effet de mettre en place les réponses du système nerveux végétatif (34). Pavlov démontra ainsi qu'il est possible de transformer un stimulus neutre en stimulus conditionnel en l'associant à un stimulus inconditionnel. L'ensemble des réponses émotionnelles physiques découlent de cette association automatique entre des manifestations émotionnelles et un stimulus neutre tel qu'un lieu, un son, une image ou une odeur par exemple. L'évolution des connaissances de la biologie des émotions et de leurs relations avec les facteurs cognitifs permet de mieux comprendre l'importance de ces circuits dans un contexte de pathologie et de thérapie (35). Ainsi ce type d'apprentissage, qui a lieu dans le thalamus et l'amygdale, deux structures primitives du cerveau, est peu influencé par la conscience. C'est dans ces deux structures que se fait l'apprentissage des réactions anxieuses et de la peur, selon une voie utilisée pour les réponses immédiates de survie (le *fight or flight*). On sait également que pour atteindre cette fonction, cette voie courte de réponses se réalise par un court-circuit du cortex préfrontal.

Le conditionnement opérant décrit le développement et le maintien des réponses motrices et verbales. Cela se traduit par le fait que l'organisme agissant sur l'environnement prend en compte les conséquences de ses actions afin de modifier son comportement. Ainsi, ce rétrocontrôle peut avoir pour conséquences la répétition ou l'élimination de certaines réponses au travers d'un renforcement des actions par leurs conséquences. L'évaluation de ce processus et donc de l'interaction entre l'organisme et son environnement ne peut se faire correctement qu'avec l'identification des différents facteurs qui le compose, à savoir les circonstances dans lesquelles la réponse survient, la réponse elle-même et les conséquences à effet renforçateur. L'analyse d'une séquence comportementale passe donc par la connaissance de ces composantes auxquelles viennent s'ajouter les motivations internes à agir. De cela découle qu'une action avec des conséquences positives tendra à se répéter, on parle alors de renforcement positif. A l'inverse, une action dont les conséquences seront négatives aura tendance à se transcrire par des comportements d'échappement ou d'évitement : on parle alors de renforcement négatif, avec les situations désagréables et aversives provoquant un conditionnement d'évitement. Dans le cas d'absence de conséquences positives ou négatives, une action ne possède pas de composante de renforcement et va donc progressivement disparaître, on parle alors d'extinction (36).

Le modèle comportementaliste se base également sur les processus d'habituation et de sensibilisation. L'habituation correspond à un processus physiologique très général et primitif de l'apprentissage, assez facilement utilisé en thérapeutique, la sensibilisation étant son inverse. Ainsi, il a été démontré que même chez un organisme comprenant un nombre limité de neurones, une mémorisation pouvait exister en parallèle des réponses conditionnelles. Cette mémorisation, pouvant résulter d'une unique rencontre avec un stimulus nociceptif, aboutit à une potentialisation à long terme entraînant un accroissement de la réponse biologique même en l'absence de nouvelles expériences de conditionnement (37). Ainsi, l'habituation se retranscrit par le fait que la présentation prolongée et répétée des stimuli aboutit à une diminution de l'intensité des réponses inconditionnelles dépendantes du complexe amygdalien et du tronc cérébral. A l'inverse, la sensibilisation, de par la présentation brève de stimuli d'obsessions, de phobies ou de compulsions, ne fait qu'augmenter l'intensité des réponses futures.

Les thérapies comportementales reposent donc d'abord sur le fait qu'un grand nombre de comportements, en particulier les phénomènes d'évitement, résultent du conditionnement par association de stimuli. Si un conditionnement classique des réponses émotionnelles va d'abord fixer un pattern émotionnel dans la mémoire, l'évitement comportemental qui en découle va soulager l'anxiété et fixer les réponses motrices selon le mode opérant. Conditionnements répondant et opérant jouent donc un rôle central dans le maintien du trouble anxieux et de cela découlent les premiers principes thérapeutiques issus

des théories de l'apprentissage. Les thérapies visent donc à réduire l'anxiété et encourager les comportements d'affrontement notamment au travers du principe d'exposition. En effet, l'exposition aux situations anxiogènes est un des principes les plus utilisés en TCC et fonctionne sur un modèle graduel commençant d'abord par une phase d'exposition imaginaire prolongée et répétée utilisant l'habituation pour diminuer l'intensité des réponses physiologiques inadaptées et faire disparaître les réponses motrices d'évitement (38).

Le troisième penchant du modèle comportementaliste repose sur l'apprentissage social, à savoir l'apprentissage par imitation de modèles dont découlent les stratégies thérapeutiques dites de *modeling*. Elles servent principalement au développement de la compétence sociale, notamment au travers de jeux de rôles. Dans ceux-ci, le patient, après avoir été lui-même mis en situation, observe des modèles compétents dont il va s'inspirer afin de donner sa propre version de la situation (32). À cela vient s'ajouter le principe d'efficacité personnelle perçue. Cette théorie confère aux événements aversifs un rôle central dans la psychopathologie au travers du sentiment d'impuissance apprise. Ainsi, cette impuissance apprise conjuguée à la perte de l'efficacité personnelle ressentie expliquerait de nombreuses réponses anxieuses, de stress ou encore de dépression (39). Pour obtenir un changement psychothérapeutique, le patient doit à nouveau se considérer comme capable de présenter un comportement et envisager une attente de résultat pour ce comportement. Cette modification de la perception de l'efficacité et des attentes de résultats découle d'une interprétation cognitive des modèles de l'apprentissage et a historiquement représenté le rapprochement des modèles comportementaliste et cognitif.

2.2.1.2.2. La deuxième vague cognitive

Les thérapies cognitives reposent sur la notion de schémas cognitifs (40). On peut définir un schéma cognitif comme la résultante d'une expérience sur l'organisme, c'est à dire une structure qui va s'ancrer dans la mémoire à long terme (41). Pour comprendre ces schémas, la psychologie cognitive identifie différents types de mémoires ayant différentes fonctions et pouvant interagir entre elles (42). Ainsi, la mémoire à long terme présente différentes fonctions et plusieurs compartiments tels que :

- La mémoire procédurale qui correspond aux conditionnements et fonctionnant de façon inconsciente. Elle sert principalement au stockage des apprentissages moteurs et des plans d'actions. Elle est très fiable et donc non altérée par l'unique passage du temps.
- La mémoire déclarative (ou mémoire explicite) qui représente la mémoire que l'on peut exprimer au travers du langage et qui permet l'expression consciente de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique.
- La mémoire épisodique (ou autobiographique) qui est également inconsciente et qui correspond au stockage de l'histoire personnelle au travers de faits datés et localisés. C'est la mémoire de l'expérience personnelle et elle peut de ce fait présenter une vraie variation

dans le temps puisque ces souvenirs ne sont pas figés ; en effet, la façon dont les souvenirs sont revécus peut directement influencer le souvenir lui-même.

- La mémoire sémantique qui est inconsciente et qui représente la mémoire culturelle, c'est-à-dire qu'elle contient aussi bien les structures linguistiques que les cadres conceptuels et les schémas cognitifs. Elle représente la base de connaissances qui permet à l'individu de donner du sens à ce qu'il vit : elle est donc d'accès rapide et demande peu d'efforts.

Ainsi ces schémas cognitifs aboutiront à une sélection et un traitement automatique et donc inconscient de l'information. Le modèle cognitif décrit la relation entre conscient et inconscient en opposant deux types de processus, les processus contrôlés et les processus automatiques. Les processus automatiques sont inconscients, ne demandent que peu ou pas d'attention et se font sans effort, ils sont rapides et très difficiles à modifier. Ils sont à l'origine de la mise en place des schémas et se retranscrivent par des pensées automatiques à un niveau proche de la conscience. Les processus contrôlés vont être conscients, demandent attention et effort, vont être lents mais faciles à modifier. Ils correspondent à la pensée logique et permettent de prendre du recul par rapport à des comportements et aux processus automatiques qui y sont associés.

Le modèle cognitif des troubles psychopathologiques se base donc sur les caractéristiques de ces schémas afin de comprendre les troubles. Il identifie ainsi que les schémas ne sont qu'une interprétation personnelle du monde influencée et influençant comportements, mémoire, attention et émotions. Automatiques, ils influencent donc les stratégies individuelles d'adaptation sans être conscients, et de ce fait peuvent poser problème. N'étant pas influencés par la conscience, ils sont d'autant plus soumis aux biais et aux distorsions cognitives. Dans un contexte pathologique, ils subiront notamment l'influence des croyances et des préjugés du patient.

Ainsi, pour le modèle cognitif, chaque trouble psychopathologique résulte de schémas adaptatifs mis en place et sélectionnés par un environnement, mais devenus inadaptés et délétères dans un autre environnement, et entraînent alors des interprétations problématiques concernant l'environnement présent et futur mais également concernant la vision que le patient a de lui-même. S'ils sont à relier à des structures neurobiologiques, ces schémas peuvent également être à la base de la personnalité, notamment s'ils ont été acquis précocement, ce qui peut d'autant plus compliquer la thérapie (43).

Pour dépasser ces processus automatiques aboutissant à des schémas perturbés, les TCC vont surtout favoriser les processus contrôlés, le but étant la modification des schémas par des méthodes cognitives, comportementales et émotionnelles. En effet, le patient interagit avec son environnement au travers de comportements, et le cognitif tire des conclusions de ces comportements qu'il va retranscrire sous forme de schémas. Ainsi, la

modification de ces comportements est un des moyens les plus efficaces pour atteindre un changement de ces schémas.

Les processus contrôlés existent donc en parallèle de la voie courte thalamus-amygdale. Cette voie consciente se fait dans les aires préfrontales du néocortex. Or une atteinte de cette voie bloque la décroissance des réponses de peur et d'anxiété normalement présente par l'habituation, ce qui semble indiquer un rôle central de la conscience dans l'habituation (35). Les réactions émotionnelles disproportionnées chez les patients seraient donc expliquées par une utilisation des voies automatiques et inconscientes, et cela représente un des principes centraux des TCC et des stratégies à mettre en place (Figure N°1).



Figure N°1 : Les voies du traitement de l'information (35)

La voie courte est automatique et inconsciente, et cette voie est surtout utilisée par les troubles émotionnels. La voie longue, consciente, facilite l'habituation par action du cortex préfrontal.

2.2.1.2.3. La troisième vague émotionnelle

Une troisième vague basée sur l'émotion s'est développée depuis les années 1990 (44). Son développement a été plus transversal et cette vague englobe de nombreux courants et stratégies thérapeutiques. Ces stratégies présentent cependant une uniformité dans l'approche du rapport du patient avec son vécu et ses symptômes. Ainsi l'objectif n'est pas la modification du contenu cognitif mais le développement par le patient d'une flexibilité psychologique au travers de l'exploration et de la reconnaissance active des émotions (33). Parmi les courants les plus importants, on peut notamment citer :

- La thérapie d'acceptation et d'engagement, basée sur la prise de distance du patient par rapport à ses pensées, on parle alors de défusion cognitive. Représentant une forme

d'exposition aux stimuli verbaux, elle permet une recontextualisation des pensées pour ce qu'elles sont et permet au patient de se distancer de son expérience interne (45).

- La thérapie des schémas, basée sur le comportementaliste et le cognitivisme mais avec un remplacement des émotions au centre de l'évaluation et du processus de changement. Cette thérapie a été développée à l'origine afin d'aider les patients réfractaires aux TCC basées uniquement sur les deux premières vagues (46).
- La psychologie positive, qui s'éloigne des sources de la psychopathologie pour se concentrer sur les processus et conditions qui participent à l'épanouissement, à la résilience, à l'optimisme et au fonctionnement optimal de l'Homme (47).
- Les thérapies de pleine conscience ou *Mindfulness* utilisant et visant à développer le processus psychologique permettant une attention consciente et sans jugement de l'expérience présente dans un but de régulation émotionnelle (48). Le but pour le patient est de sortir des schémas de comportements automatiques et stéréotypés qui lui sont délétères en développant une attitude plus flexible car consciemment basée sur le contexte et l'interprétation de la situation. Ceci permet ainsi de diminuer le stress perçu et d'améliorer la gestion et la réponse à un évènement stressant (49).

Si ces modèles diffèrent par leurs formes ou leurs conceptions, il est important de noter que leurs principes restent relativement proches, à savoir le développement d'une position d'observateur le plus objectif possible, au travers de capacités d'acceptation et de non jugement apportant une attention particulière aux émotions afin de les réguler. Il est également important de noter que comme les deux premières vagues, la troisième est intégrative : cela se traduit par le fait qu'aujourd'hui, en dehors des modèles théoriques, il n'existe pas de distinctions claires entre les trois vagues, et les TCC utilisent synergiquement de nombreux principes des différentes vagues et courants afin de répondre de façon optimale aux besoins de chaque patient et de chaque psychopathologie.

2.2.1.3. Pratique des TCC

Les TCC utilisées de nos jours sont le résultat de l'évolution et de l'intégration des différents modèles. Si les principes thérapeutiques restent les mêmes, leur application s'appuie sur la validation de supports théoriques développés et validés au fil du temps afin d'aboutir à une prise en charge structurée et protocolisée, tout en conservant une souplesse nécessaire pour s'adapter à la demande et aux besoins du patient et de sa pathologie. De façon générale, les TCC peuvent prendre la forme d'une thérapie individuelle, de groupe, de couple ou familiale avec un nombre de séances limités. Ainsi, elles sont en général hebdomadaires et leur nombre peut varier de 10 à 25 séances dans les troubles anxieux. Leur durée est également variable, généralement de 30 à 60 minutes, mais elles peuvent atteindre les 3h dans le cadre de l'ESPT et se basent donc sur un cadre thérapeutique bien précis.

La thérapie se déroule donc en plusieurs étapes :

- Pour commencer, l'analyse motivationnelle correspond au désir et à la motivation de changement de la part du patient. Le thérapeute va donc évaluer et définir les objectifs du traitement mis en place avec le patient. Cette étape prend son sens tout au long de la thérapie car en plus de donner un cadre propice à l'évaluation, la progression vers le but fixé sera une source supplémentaire de motivation et de résilience face aux difficultés que peut présenter la thérapie. La relation thérapeutique est centrale en thérapie. L'établissement d'une relation thérapeutique basée sur la collaboration et la confiance est nécessaire au bon déroulement de la thérapie et cette alliance thérapeutique est un facteur primordial au fonctionnement de la thérapie. Les composantes de cette relation thérapeutique vont donc être le professionnalisme, l'acceptation du patient, l'empathie, la confiance mutuelle et une authenticité tout en se voulant chaleureuse.
- L'analyse fonctionnelle correspond ensuite à l'évaluation proprement dite du patient. Elle définit et étudie les comportements problématiques et leurs relations avec les émotions, les pensées et l'environnement du patient afin de définir pour chaque patient la prise en charge optimale. Le thérapeute évalue la dynamique du patient vis-à-vis des problèmes actuels, de leur mise en place et de leur maintien, afin d'établir des hypothèses conjointement avec le patient sur ces facteurs qui orienteront la démarche thérapeutique. C'est à cette étape que les principes thérapeutiques venant des différents modèles de TCC seront choisis afin de s'adapter au mieux au patient et à sa symptomatologie. L'accent sera mis sur la participation active du patient afin de renforcer la relation thérapeutique et son emprise sur la thérapie.
- L'étape suivante est donc l'explication au patient du problème psychopathologique à traiter et des moyens et techniques qui seront mis en œuvre pour cela. Il est en effet important que le patient comprenne les changements qu'il va devoir mettre en œuvre sur les plans à la fois comportemental, cognitif et émotionnel afin d'adhérer au traitement pour que la thérapie fonctionne au mieux. Le patient étant le moteur principal du changement, l'application de la stratégie thérapeutique s'appuiera donc ensuite sur le développement des capacités d'autogestion et d'auto-guérison du patient, notamment au travers de l'autocontrôle de ses symptômes.
- Le thérapeute et le patient effectueront également une évaluation des résultats de la thérapie, basée sur les objectifs et stratégies mis en place avant de commencer la thérapie. C'est un principe fondamental des TCC étant donné les différences d'un patient à l'autre, et cette évaluation doit permettre aussi bien d'encourager le patient dans ses changements que d'orienter la suite de la thérapie. Il est important de noter que ce souci d'évaluation constant joue un rôle important dans l'essor et de la place des TCC de nos jours, ces dernières présentant ainsi un cadre propice à l'évaluation scientifique de leurs résultats.
- Une fois la phase de traitement active terminée, un programme de maintien et de suivi sera mis en place durant au moins un an, et permettra à la fois de continuer à s'assurer de l'efficacité de la thérapie et de prévenir les rechutes.

En pratique, lors du déroulement d'une séance, le thérapeute se doit d'être actif. La séance commence s'il y a lieu par l'évaluation des tâches à effectuer entre les séances, puis le thérapeute établit le planning et le thème de la séance. La séance sera constamment évaluée au travers de récapitulations fréquentes par le thérapeute qui, en général toutes les dix minutes, va proposer un résumé de la séance au patient et en discuter avec lui au besoin. Le patient ne sera pas confronté directement à sa problématique puisque la réponse doit venir de lui, et va donc être orienté. Pour cela, le thérapeute utilise en général des questionnements dits socratiques, c'est-à-dire que par un jeu de questions-réponses, le patient va être amené à une prise de conscience progressive. Le thérapeute pourra alors utiliser les différentes techniques auxquelles il a accès au travers des différentes vagues des TCC afin de modifier les pensées automatiques inconscientes et les schémas cognitifs problématiques du patient. La séance se finit en général par un résumé de la séance par le patient, afin de voir ce qu'il en retire, puis par un retour du patient sur le contenu de la séance et les précisions qu'il voudrait apporter, notamment de potentielles critiques. Enfin le thérapeute établira conjointement avec le patient la liste des tâches à mettre en œuvre dans sa vie quotidienne d'ici la prochaine séance, tâches qui seront évaluées au début de celle-ci, tout en prévoyant déjà les choses à aborder en priorité lors de cette prochaine séance.

2.2.1.4. Les TCC dans l'ESPT

Les TCC reposent donc sur de nombreux modèles et techniques qui vont ensuite s'adapter au mieux au patient et à sa symptomatologie. Dans le cadre de l'ESPT, les TCC sont basées sur le modèle des troubles anxieux, mais seront principalement centrées autour du trauma et des symptômes qui en découlent, les symptômes d'intrusion représentant l'axe de travail principal.

La complexité de l'ESPT fait de l'information du patient une étape primordiale afin que celui-ci puisse au mieux gérer et appréhender sa situation. Elle s'effectue au travers de l'explication de la symptomatologie et de la modélisation de l'ESPT par les TCC. La prise en charge de l'ESPT passe également par l'apprentissage de règles hygiéno-diététiques qui comprennent une alimentation saine et équilibrée, la pratique régulière d'une activité physique, un sommeil suffisant, et l'éviction de l'alcool, du tabac ou de tout autre psychostimulant. Le patient sera également guidé dans le développement de l'autocontrôle de ses symptômes. Cela passe notamment par la gestion de l'état d'hypervigilance au travers de techniques de relaxation pouvant être extrêmement variées et dont le thérapeute devra trouver conjointement avec le patient celle qui lui convient le mieux. Le penchant cognitif de la prise en charge sera concentré sur le trauma afin de modifier les mécanismes dysfonctionnels qu'il aura provoqué et dont le maintien explique la chronicité de la pathologie.

Dans le cadre de l'ESPT, la thérapie d'exposition prendra une place d'autant plus importante et portera sur l'évènement traumatique. Elle a pour but l'atteinte de l'habituation et l'extinction des comportements de réassurance et d'évitement particulièrement présents dans la pathologie. Cette thérapie peut prendre de nombreuses formes mais reposera sur les principes de l'exposition prolongée. De par la nature souvent lointaine et particulière de l'évènement traumatique, cette exposition se fera principalement au travers de l'imagination ou de l'écriture. Les évolutions technologiques récentes permettent également à présent l'utilisation de la réalité virtuelle.

2.2.1.5. Efficacité des TCC dans l'EPST chronique

De nombreuses études ont été réalisées afin de définir l'efficacité des traitements dans le cadre de l'ESPT (29,50,51). Il est important de noter que cette évaluation présente de nombreux défis propres à la pathologie et aux thérapies étudiées. De manière non-exhaustive, on peut relever que les TCC peuvent prendre de nombreuses formes, que leur efficacité dépend autant du patient que du thérapeute, que la chronicité de la pathologie demande un suivi sur le long terme ou encore que les variations de formes de l'ESPT rendent les évaluations complexes. La nécessité d'évaluation des pratiques demande cependant de répondre au mieux à ces problématiques afin d'obtenir les résultats les plus représentatifs possibles de la réalité.

Le critère d'évaluation porte sur la réduction des symptômes, ce critère étant évalué selon les cas par le clinicien, par le patient ou par les deux. Les différentes études réalisées montrent que toutes les formes de TCC sont efficaces sur la réduction des symptômes, à l'exception des TCC de groupe non centrées sur le trauma. Les TCC centrées sur le trauma semblent apporter de meilleurs résultats, que ce soit sur la durée de la thérapie ou sur la persistance de la réduction des symptômes au-delà de la thérapie. Ces résultats semblent donc justifier la place des TCC centrées sur le trauma dans les recommandations françaises.

2.2.2. La thérapie EMDR

L'EMDR est une thérapie relativement récente de l'ESPT, mais fait aujourd'hui partie des recommandations au même titre que les TCC. Elle a pour but une désensibilisation émotionnelle au travers de l'exposition couplée à des mouvements oculaires réguliers.

2.2.2.1. Historique

En 1987, Francine Shapiro, une psychologue américaine, se rend compte que les mouvements de ses yeux semblent diminuer les émotions négatives provoquées par des souvenirs et des pensées désagréables (52). Elle théorise alors un effet désensibilisateur des mouvements oculaires et teste, avec succès, cette hypothèse sur d'autres personnes. Cet effet désensibilisateur des mouvements oculaires seul ne suffisant pas à produire un effet thérapeutique satisfaisant, elle l'inclura dans un protocole plus complet reprenant notamment des éléments du cognitivisme et des protocoles des TCC appelé *Eye Movement Desensibilisation* (EMD).

Face à ces résultats, des études sont menées dans les années suivantes, par Shapiro et d'autres équipes indépendantes, et ces études semblent confirmer les premiers résultats. Continuant à faire évoluer son protocole thérapeutique, Shapiro change en 1991 le nom de sa procédure pour EMDR afin de mieux refléter ces changements et la théorie développée pour expliquer et prévoir le fonctionnement du protocole. Convaincue de l'effet bénéfique pour les patients de sa méthode, elle décide qu'elle doit l'enseigner aux autres malgré sa nature encore expérimentale, se limitant notamment aux cliniciens agréés pour contrôler au maximum les dérives et obtenir des retours de qualité. Elle fonde pour cela, en 1990, l'EMDR Institute.

En 1995, de nouvelles études contrôlées permettent de supprimer le statut expérimental de l'EMDR et les limites imposées à son enseignement. La même année sort le premier manuel décrivant les principes, protocoles et procédures de l'EMDR (53). C'est également en 1995 qu'est fondée l'EMDR International Association (EMDRIA).

Depuis, de nombreuses études et controverses ont rythmé l'évolution de l'EMDR et des théories qui la soutiennent mais elle est aujourd'hui l'une des méthodes les plus étudiées, recommandées et utilisées à l'échelle mondiale dans le cadre de l'ESPT.

2.2.2.2. Principes thérapeutiques de l'EMDR

L'EMDR est une psychothérapie reposant initialement sur les effets bénéfiques des mouvements oculaires dans la régulation des émotions. Si de nombreuses théories ont été proposées pour expliquer les mécanismes de l'EMDR, aucune explication certaine n'a à ce jour été trouvée.

Le protocole utilisé actuellement en EMDR repose sur des principes cognitifs et une phase de désensibilisation initialement basée sur la concomitance d'un stimulus interne (l'évènement traumatique) et d'un stimulus externe (le mouvement des yeux). Les

mouvements oculaires du protocole correspondant à un mouvement bilatéral, de la gauche vers la droite ne sont plus les seuls stimuli utilisés et la stimulation bilatérale se fait aujourd'hui au travers de nombreux autres stimuli (sonores, tactiles, ...) (54). La désensibilisation repose donc sur le fait que le patient va porter son attention simultanément sur l'objet de travail de la séance (par exemple événement traumatique, émotion, pensée) nécessitant une désensibilisation et un stimulus externe au travers de la stimulation bilatérale alternée.

Shapiro théorise que lors d'un fonctionnement, les informations sont traitées et classifiées afin d'être mises en mémoire pour un usage ultérieur (55). Dans le cas d'un traumatisme, ce système serait dépassé car court-circuité par les émotions négatives et l'information ne serait alors pas complètement traitée, ne pouvant ainsi pas être mise en mémoire correctement et empêchant l'esprit de le relier au reste de la mémoire. Cette absence de connexion du souvenir traumatique au reste du réseau de la mémoire empêcherait la mise en place des fonctions permettant de l'appréhender et de le gérer et entraînerait les symptômes de l'ESPT. Dans ce cadre, la double stimulation au centre du processus de désensibilisation permettrait au cerveau un nouveau traitement de l'information, établissant les connexions nécessaires à la gestion du souvenir. Cela serait rendu possible par le fait que les mouvements bilatéraux enverraient des informations apaisantes au système limbique (notamment l'amygdale), diminuant ainsi son influence sur le système cognitif qui pourrait alors traiter l'information correctement.

2.2.2.3. Pratique de l'EMDR

Le protocole thérapeutique EMDR combine différents éléments afin de potentialiser ses effets, se rapprochant ainsi de ceux utilisés en TCC. Il portera autant sur des éléments du passé à l'origine de troubles que sur les situations problématiques du présent et cherchera à développer des comportements positifs pour l'avenir (54). Cette thérapie s'effectue aujourd'hui au travers d'un protocole codifié en 8 phases :

Phase 1 : Diagnostic et planification

La première phase correspond à l'état des lieux de la situation. Le thérapeute évalue tout d'abord la capacité du patient à suivre la thérapie puis va explorer l'histoire du patient. Ensemble, ils identifieront les potentielles cibles du traitement, ces dernières portant autant sur les événements et souvenirs passés que présents. Il sera également établi un certain nombre de comportements et capacités que le patient devra acquérir afin de gérer les situations futures. L'EMDR traitant chaque occurrence les unes après les autres, leur nombre influencera directement le nombre de séances nécessaires à effectuer pour le patient. Une fois l'évaluation effectuée, le thérapeute planifiera les modalités de traitement pour le patient.

Phase 2 : Préparation et relaxation

Comme pour les TCC, l'efficacité de la thérapie passe par la maîtrise et la compréhension de son traitement par le patient. Le patient aura donc une représentation du déroulement de son traitement lui permettant un meilleur contrôle et une plus grande efficacité. Le thérapeute s'assurera que le patient possède les moyens de gérer les émotions qui vont survenir au cours du traitement. Pour ce faire, il pourra lui faire essayer diverses techniques de relaxation ou de réduction du stress qui lui permettront de gérer ses émotions et leurs conséquences pendant et entre les séances. L'acquisition et le maintien de cet équilibre par le patient durant et entre les séances permettra à l'EMDR de produire des résultats d'autant plus rapides et maintenus dans le temps.

Phase 3 : Evaluation

Cette phase est la continuité de la phase 1. Elle identifie précisément les souvenirs et situations sur lesquels portera le traitement. Pour chacune de ces situations, le patient devra choisir une image représentative de l'événement considéré et y associer une idée positive et une idée négative. L'idée négative devra être associée à l'événement et traduire une représentation négative de soi qui en découle. Le patient devra alors définir les émotions et perturbations physiques que cette idée négative provoque chez lui. L'idée positive correspondra à l'inverse à une représentation positive de soi. Chacune de ces idées sera alors placée sur une échelle numérique. L'idée positive sera placée sur une échelle évaluant sa validité. L'idée négative sera placée sur une échelle évaluant l'intensité des émotions négatives qu'elle provoque et leur retentissement physique.

Phase 4 : Désensibilisation

Lors de cette phase, le patient se concentre sur l'image qu'il aura choisi, en même temps que sur l'idée négative et le ressenti corporel. Le thérapeute effectue alors une stimulation bilatérale alternée et après chacune de ces stimulations, le patient est encouragé à faire le vide dans son esprit afin de se rendre compte de ce qu'il s'y passe spontanément et les associations qui y sont faites. Cette procédure va se répéter jusqu'à ce que le patient juge la détresse que lui provoque son image choisie et son idée négative associée comme nulle ou presque (correspondant au 0 ou 1 sur l'échelle numérique allant jusqu'à 10 pour une détresse intense).

Phase 5 : Ancrage

Durant cette phase le patient se concentrera toujours sur son image mais également sur l'idée positive choisie. Le thérapeute effectue alors à nouveau la stimulation bilatérale sur le même schéma qu'à la phase 4 jusqu'à ce que le patient juge la validité de son idée positive comme suffisante (représentée par un score au-delà du 6 sur l'échelle numérique, le 0 correspondant à la non validité et la 10 à une validité totale).

Phase 6 : Bilan corporel

Lors de cette phase, le patient garde son attention sur les mêmes choses qu'à la phase 5, tout en apportant une attention particulière à ce qu'il ressent sur le plan physique. Le thérapeute effectue à nouveau une stimulation bilatérale ayant pour but l'extinction des sensations physiques désagréables ressenties.

Phase 7 : Conclusion

La séance se termine à cette phase. Après s'être assuré de l'état émotionnel stable du patient, le thérapeute lui demande de tenir un journal de tout ce que le patient vivra d'ici à la prochaine séance et qu'il reliera à l'objet de la séance venant de se terminer.

Phase 8 : Réévaluation

Cette phase se déroule au début de la séance suivante. Elle a pour but d'évaluer les progrès effectués et de permettre au thérapeute de modifier si besoin la planification de la thérapie et le déroulement des séances.

Dans ce protocole, chaque séance se concentrant sur un événement particulier et différent, les phases 3 à 5 seront répétées pour l'événement considéré.

2.2.2.4. Efficacité de l'EMDR dans l'ESPT chronique

Comme pour les TCC, l'évaluation de l'efficacité de l'EMDR se heurte à de nombreuses problématiques méthodologiques. L'EMDR est cependant, avec les TCC, la psychothérapie la plus documentée et la plus étudiée, et de nombreuses méta-études apportent des éléments de réponse (29,50,51,56,57).

Les études portent toujours sur la réduction des symptômes et montrent peu de différences entre l'efficacité de l'EMDR et des TCC, les deux présentant une efficacité supérieure aux autres psychothérapies considérées, aux groupes contrôles et aux traitements médicamenteux. L'EMDR semble également démontrer un maintien des effets dans le temps similaire aux TCC à quinze semaines après la fin de la thérapie. Cela semble à nouveau justifier la place de choix de l'EMDR dans les recommandations françaises.

Il semble important de noter que si la relativité des résultats au travers des études comparatives permet de dépasser certaines difficultés méthodologiques de ces évaluations, le très grand nombre d'études portant sur les TCC et l'EMDR par rapport à toutes les autres formes de thérapie pourrait également contribuer favorablement à ces résultats d'efficacité.

2.2.3. Hypnose

L'hypnose est un état de l'esprit humain comprenant une attention renforcée, une conscience périphérique diminuée et une forte réceptivité à la suggestion (58). Si plusieurs théories s'affrontent encore pour expliquer l'hypnose, aucune ne fait consensus. A défaut, on peut définir l'hypnose comme un état psychologique fonctionnant différemment de l'état de conscience ordinaire.

2.2.3.1. Historique

L'utilisation de l'hypnose remonterait à plusieurs millénaires (59). Ainsi dans l'Inde ancienne, les techniques hypnotiques auraient déjà été utilisées afin de provoquer le sommeil et de soigner. L'hypnose est également évoquée par Avicenne au XI^{ème} siècle dans son Qanûn (Le livre de la loi concernant la médecine) où il décrit l'état de sommeil et d'hypnose comme deux états différents.

L'histoire moderne de l'hypnose prend ses racines avec Paracelse au XVI^{ème} siècle qui décrit pour la première fois l'utilisation d'aimants dans le traitement de patients. Inspiré par les travaux et les principes métaphysiques de Paracelse, Mesmer développera au XVIII^{ème} siècle des méthodes et des rituels thérapeutiques autour du magnétisme et d'états de conscience modifiés. Il est aujourd'hui crédité de la création de l'hypnose comme concept distinct. Le terme hypnose sera créé un siècle plus tard par Braid, un chirurgien britannique, à partir de travaux français, en référence à Hypnos, dieu grec du sommeil, car les techniques hypnotiques de cette époque correspondaient principalement à l'induction d'un état associé au sommeil.

Au XIX^{ème} siècle, les travaux de Charcot sur l'hystérie replacent l'hypnose au centre d'un processus scientifique et influenceront le développement du concept, notamment au travers de l'Ecole de la Salpêtrière et l'Ecole de Nancy qui participent à l'essor de l'hypnose à la fin du siècle. C'est à cette époque que deux de ses élèves, Janet et Freud, relient l'état hypnotique au trauma et à la dissociation. En effet pour eux, au cours d'un événement traumatique, le sujet se place dans un état hypnoïde et l'hypnose serait donc un outil de choix dans le champ du traumatisme psychique.

L'utilisation moderne de l'hypnose en médecine et son acceptation a pour origine des études expérimentales sur l'hypnose de Hull et de son élève Erickson dans les années 1920-1930, dont les travaux sont encore utilisés aujourd'hui. Erickson fondera en 1957 l'American Society for Clinical Hypnosis et conceptualise l'hypnose comme un phénomène naturel et protecteur autant qu'un outil thérapeutique. L'hypnose a depuis été étudiée et théorisée par de nombreux scientifiques et continue à l'être de nos jours.

2.2.3.2. L'hypnose dans l'ESPT

L'hypnose est aujourd'hui utilisée comme stratégie thérapeutique brève et son utilisation dans le cadre de l'ESPT semble répondre à un partage de nombreuses caractéristiques (60). L'état hypnotique présente ainsi de nombreuses caractéristiques cliniques proches de l'EPST et du vécu de l'événement traumatique. On peut notamment citer la modification de l'état de conscience voire la suspension de la conscience, la dissociation physique et psychique, l'altération de la perception du temps et les troubles de mémoires et de perception. L'utilisation de l'hypnose dans l'EPST a pour but la réduction des symptômes, le traitement des souvenirs traumatiques et le travail sur la personnalité du patient.

Dans l'ESPT, on peut identifier au moins deux genres de symptômes, ceux directement reliés à l'ESPT et au traumatisme et les symptômes comorbides. Dans le cadre des symptômes primaires de l'ESPT, le faible nombre d'études et le grand nombre de problèmes méthodologiques empêchent l'établissement d'un jugement définitif. Si l'hypnose seule semble être moins efficace que les thérapies de premier choix (TCC et EMDR), elle semble cependant présenter une efficacité supérieure aux groupes de contrôles et similaire aux traitements pharmacologiques dans divers symptômes (29). Plusieurs études semblent ainsi indiquer une efficacité de l'hypnose sur les symptômes de dissociation et d'intrusion. L'hypnose semble également présenter des résultats intéressants dans des cadres bien précis. On peut par exemple citer l'ESPT où le souvenir traumatique est associé à une composante olfactive (61). Si ces résultats ne permettent cependant pas de définir l'hypnose seule comme une thérapie de choix dans le cadre de l'ESPT, ils présentent suffisamment d'éléments pour démontrer la nécessité de la réalisation de nouvelles études contrôlées sur le sujet.

Dans le cadre des symptômes secondaires de l'ESPT, l'hypnose présente des résultats bien plus concrets et prouvés (62,63). Parmi les symptômes comorbides de l'ESPT, l'hypnose a principalement démontré son efficacité dans la gestion de l'anxiété, des troubles du sommeil et des cauchemars, des troubles alimentaires ou encore des douleurs chroniques. L'importance et le retentissement des troubles comorbides dans l'ESPT semblent donc justifier la place de l'hypnose comme une thérapie de choix à ce niveau.

L'hypnose prend également une place particulière lorsqu'elle est adjointe à d'autres psychothérapies (64). On peut remarquer que dans deux études contrôlées, associée à la TCC, elle présentait de meilleurs résultats que la TCC seule, particulièrement sur les symptômes de reviviscence, mais que cette différence n'était plus présente à trois et six mois après la fin de traitement. Les résultats les plus récents semblent indiquer qu'associée à d'autres psychothérapies mais également seule au travers de nouveaux protocoles, l'hypnose pourrait à l'avenir prendre une place importante dans la stratégie thérapeutique de l'ESPT. Il est impossible de se prononcer aujourd'hui sur l'utilité réelle de l'hypnose dans l'ESPT en dehors du traitement de certains troubles comorbides, mais les études effectuées,

bien qu'en petit nombre et peu adaptées à l'analyse scientifique, semblent présenter des résultats suffisamment intéressants pour démontrer la nécessité de la conduite de nouvelles études contrôlées afin de répondre à ces difficultés méthodologiques.

2.3. Description de l'abord médicamenteux

La complexité de traitement et le grand nombre de troubles comorbides présents dans l'ESPT chronique font que l'adjonction d'un traitement médicamenteux au traitement psychothérapeutique est souvent nécessaire. La présence quasi systématique de la dépression dans l'ESPT chronique oriente pour beaucoup ce traitement mais les nombreuses formes que peut prendre la pathologie compliquent l'établissement d'un protocole standard. Il est à noter que la forme souvent changeante de l'ESPT notamment en cours de traitement entraîne que tout traitement pharmacologique d'un trouble particulier ne sera initié que face à la persistance de ce trouble dans le temps.

2.3.1. Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

Les ISRS sont une classe de médicaments dont l'indication principale est la dépression mais cette classe est également beaucoup utilisée dans les troubles anxieux. Ils comprennent la fluoxétine, la fluvoxamine, le citalopram, l'escitalopram, la sertraline et la paroxétine. Leur effet thérapeutique s'exerce par le blocage du transporteur de la sérotonine (5-HTT ou SERT) exprimé dans les neurones du système nerveux central et dans l'épithélium du tube digestif et responsable du transport de la sérotonine de l'espace synaptique à l'espace présynaptique. Ce blocage entraîne donc l'augmentation de la concentration en sérotonine dans la fente synaptique, potentialisant ainsi son effet.

Dans le cadre de l'ESPT, les ISRS ont beaucoup été étudiés et leur efficacité prouvée (50,65,66). L'utilisation de cette classe pharmacologique dans l'ESPT découle donc d'abord d'une efficacité clinique prouvée sur la réduction des symptômes. De plus, par la modulation des voies sérotoninergiques, ces médicaments présentent également un effet bénéfique sur de nombreuses comorbidités fréquemment associées à l'ESPT, notamment l'anxiété, l'impulsivité, et les comportements suicidaires ou addictifs (66). Dans ce cadre, la paroxétine est la molécule la plus étudiée et présentant le plus haut niveau de preuves (67,68). Elle a ainsi montré une amélioration de la qualité de vie et des troubles du sommeil. La sertraline et la fluoxétine prennent une place proche dans la stratégie thérapeutique et il faut également noter le rôle potentiellement bénéfique de la venlafaxine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (69). Le traitement par ISRS sera initié à

faible dose puis augmenté graduellement pour atteindre la dose bien tolérée présentant l'efficacité maximale (Tableau N°1).

| ISRS | Dose Initiale (mg) | Dose Usuelle (mg) | Dose Maximale (mg) |
|---------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| Paroxetine LI | 10-20 | 20-50 | 50 |
| Paroxetine LP | 12,5-25 | 25-75 | 75 |
| Sertraline | 25-50 | 50-150 | 200 |
| Fluoxetine | 10-20 | 20-50 | 80 |
| Fluvaxamine | 50 | 100-250 | 300 |
| Citalopram | 20 | 20-40 | 60 |

Tableau N°1 : Posologie recommandées pour les ISRS pour le traitement de l'ESPT (65)

2.3.2. Autres antidépresseurs

Parmi les antidépresseurs étudiés dans le cadre de l'ESPT, les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la monoamine oxydase présentent une efficacité intéressante, mais leur profil de tolérance limite grandement leur utilisation (50,67). Ainsi, si on leur préfère les ISRS, les antidépresseurs tricycliques restent une alternative thérapeutique en cas d'échec du traitement de première ligne dans les recommandations françaises.

2.3.3. Les hypnotiques

Les troubles du sommeil sont une des comorbidités les plus présentes dans l'ESPT. Les traitements pharmacologiques ne sont cependant considérés que comme des traitements de deuxième ligne après la psychothérapie. En cas de besoin, ces traitements ne doivent alors être utilisés que sur de courtes périodes et uniquement pour soulager le patient lorsque ces troubles du sommeil deviennent trop handicapants.

De nombreuses classes médicamenteuses et de nombreuses molécules ont fait l'objet de recherches dans cette indication, mais le niveau de preuve reste encore faible (70). Le choix de la durée de traitement et de la molécule utilisée reposera surtout sur l'expérience du prescripteur et du contexte de la pathologie pour le patient. Il est cependant important de noter que les benzodiazépines ne sont en général pas recommandées dans le cadre de l'ESPT, ces dernières présentant une balance bénéfices/risques négative, notamment chez les patients avec un historique de conduites addictogènes. Le zolpidem et la zopiclone semblent présenter une alternative plus sûre et plus adaptée à un traitement de courte durée dans le cadre de l'ESPT (71).

2.3.4. Durée du traitement

Dans le cadre de l'ESPT chronique, il existe un risque de rechute à l'arrêt du traitement pharmacologique. Il est de ce fait recommandé qu'un traitement efficace soit au moins conduit sur une période d'un an (65). Au-delà, la diminution progressive de la médication ou bien sa poursuite seront envisagées en fonction des patients. Si la poursuite au long cours semble nécessaire pour le patient, elle devra alors passer par un avis spécialisé au-delà des 2 ans et toujours comporter des contrôles fréquents.

2.3.5. Autres aspects médicamenteux

Les nombreuses formes que peut prendre l'ESPT chronique et les nombreuses comorbidités qui lui sont associées sont un véritable frein à l'établissement de résultats scientifiques et de règles strictes de prescription. Que l'on considère le traitement de l'ESPT chronique en tant que tel ou le traitement de ses comorbidités, de nombreuses recherches sont encore nécessaires afin de répondre à ces enjeux. S'il est aujourd'hui impossible d'établir des recommandations claires au-delà de celles déjà présentées ici, on peut cependant noter que l'inefficacité ou l'insuffisance du traitement antidépresseur peut entraîner l'utilisation de diverses associations afin de soulager au mieux le patient, et ce malgré la fragilité des études à ce jour. Parmi ces associations, on peut par exemple citer l'utilisation concomitante d'antagonistes α_1 -adrénergiques, notamment la prazosine, présentant des résultats prometteurs dans la gestion des troubles du sommeil et des cauchemars dans l'ESPT chronique (72,73). Parmi les nouvelles pistes pharmacologiques, on peut également citer les antipsychotiques atypiques qui semblent apporter des résultats intéressants sur les symptômes associés à l'EPST mais aussi dans les cas d'ESPT réfractaires aux autres traitements (74–76).

2.4. Conclusion

Si l'ESPT chronique possède aujourd'hui un cadre thérapeutique, celui-ci est encore loin d'être définitif et présente de nombreuses limites. En effet, ce cadre étant relativement récent, de nombreuses recherches sont encore nécessaires afin d'en améliorer l'efficacité. En effet, si la prise en charge thérapeutique actuelle permet aujourd'hui de soulager voire de traiter de nombreux patients, la forme complexe de la pathologie rend impossible la normalisation d'une stratégie thérapeutique efficace sur tous les patients. Ainsi, encore aujourd'hui, de nombreux patients présentant un ESPT chronique ne répondent pas aux traitements, qu'ils soient psychothérapeutiques ou pharmacologiques, et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques représente un enjeu majeur pour la prise en charge future de ces patients et de cette pathologie.

3. Les perspectives d'avenir

3.1. Neurobiologie et physiopathologie de l'ESPT

3.1.1. Modèle fonctionnel de la réponse neurobiologique au stress

Si l'ESPT et ses symptômes sont la résultante d'une réaction inadaptée à un traumatisme, la réponse normale au stress et à une situation menaçante fait partie des mécanismes adaptatifs de survie de l'être humain. Si les connaissances sur le cerveau, son fonctionnement et ses structures évoluent encore de jour en jour et ne permettent pas de donner une explication définitive à ces questions, on peut cependant proposer un modèle fonctionnel de la réponse au stress.

Ainsi la réponse normale du cerveau au stress repose sur plusieurs étapes et plusieurs facteurs (77) :

- La réponse à un évènement menaçant ou au stress en général commence par une prise d'informations. Elle nécessite une prise suffisante d'informations sensorielles permettant l'évaluation cognitive de la nature de l'évènement produisant la peur.
- Les différentes structures cérébrales et leurs interactions doivent être capables d'intégrer les expériences antérieures de la personne à l'évaluation cognitive de la menace/du stimulus.
- La capacité de mettre efficacement en mémoire des éléments relatifs à la menace potentielle.
- La capacité des projections efférentes des structures cérébrales à moduler les réponses motrices, autonomes et endocrines de l'individu.

Au travers de ces quatre étapes, le cerveau permet donc la prise d'informations sur la situation, le recoupement de ces informations avec la mémoire afin d'évaluer la situation, une mise en mémoire pour une utilisation future et la mise en place d'une stratégie de réponse. De nombreuses structures cérébrales sont impliquées dans cette réponse et il est nécessaire d'en comprendre le fonctionnement normal et adapté afin de pouvoir en comprendre le dysfonctionnement.

Cette réponse au stress commence donc par la prise d'information (78). Mis face à une situation menaçante, l'individu commence par prendre les informations au travers de ses sens (Figure N°2). Il utilise pour cela la vue, le toucher, l'odorat, l'ouïe, les informations viscérales venant de son corps (comme la douleur), soit de façon isolée ou en réalisant des

combinaisons d'informations. Ces informations vont passer par le thalamus pour partir dans les aires corticales du cerveau, à l'exception de l'odorat, directement relié à l'amygdale, et des informations viscérales, qui arrivent au *locus coeruleus* avant de partir dans les zones centrales du cerveau. Ces informations serviront à l'analyse de la situation et l'établissement d'une réponse nécessitera l'ancrage de cette évaluation cognitive dans un contexte spatiotemporel. Le cortex pariétal et le gyrus cingulaire postérieur jouent un rôle central dans cette évaluation spatiotemporelle de la situation. A ce niveau, de nombreuses structures cérébrales sont déjà impliquées. Ainsi, le cortex préfrontal va moduler les réponses émotionnelles et physiologiques au stress, et l'amygdale aura pour fonction le traitement de la peur au travers du conditionnement et de l'adjonction d'une valeur émotionnelle à un événement.

Il est essentiel que l'évaluation cognitive de la situation soit reliée à l'expérience de l'individu, et notamment à ses souvenirs d'autres menaces potentielles, afin de définir le mode d'action optimal à mettre en place. Cela va notamment passer par la mémoire déclarative au travers de l'hippocampe qui va permettre l'intégration des éléments de la mémoire au moment de l'évaluation et va permettre alors d'établir l'importance de la situation dans l'espace et le temps.

Comme la réponse optimale à un événement menaçant se base aussi sur les expériences antérieures, il est logique et nécessaire qu'une étape centrale soit la mise en mémoire d'informations pour les besoins d'une réponse ultérieure. Les informations prises sur une situation vont donc passer par l'hippocampe puis par le néocortex afin d'être traitées et stockées dans la mémoire à long terme.

La dernière étape de la réaction cérébrale à une menace est l'établissement et la préparation d'une action en réponse à l'événement potentiellement dangereux. Cela nécessite l'intégration des différentes parties du cerveau responsables de l'évaluation et de l'interprétation de la situation, afin de mettre en place les actions adéquates. En ce sens, le cortex préfrontal et le gyrus cingulaire antérieur jouent un rôle central dans la planification des actions et dans le maintien dans la mémoire procédurale des informations nécessaires durant l'exécution de la réponse. Le cortex pariétal et le gyrus cingulaire postérieur sont eux impliqués dans l'évaluation spatiotemporelle nécessaire à l'établissement de la réponse. Le gyrus cingulaire antérieur est également responsable de la sélection de la réponse d'action et émotionnelle. De plus, dans un contexte de peur, l'amygdale possède des connexions directes initiant la réponse motrice et le cortex moteur jouera un rôle final dans la mise en place d'une réponse motrice (Figure N°2).

Cette réponse motrice doit être exécutée rapidement et efficacement. Cela passe par des connexions directes entre le cortex préfrontal et le lobe pariétal, qui permettent une innervation importante du cortex moteur précentral, structure responsable de la réponse motrice squelettique. Le striatum va également moduler la réponse au stress. L'innervation dense par l'amygdale du cortex préfrontal et du striatum indique qu'elle peut les réguler.

Ces interactions entre l'amygdale et le système moteur extrapyramidal semblent relativement importantes pour l'établissement d'une réponse motrice à un stimulus menaçant, et plus particulièrement si ce dernier est relié à de précédentes expériences négatives.

L'organisme produit également une réponse périphérique rapide à une menace au travers de l'activation des systèmes sympathique et parasympathique. L'hypothalamus va activer le système nerveux sympathique qui va entraîner par exemple une hausse de la pression artérielle, du rythme cardiaque, une sudation, une dilatation des pupilles. En réaction au stress, l'hypothalamus va également libérer de la corticolibérine qui va entraîner la libération d'acétylcholine par l'hypophyse, ce qui va entraîner la sécrétion de cortisol par les glandes surrénales (Figure N°2).

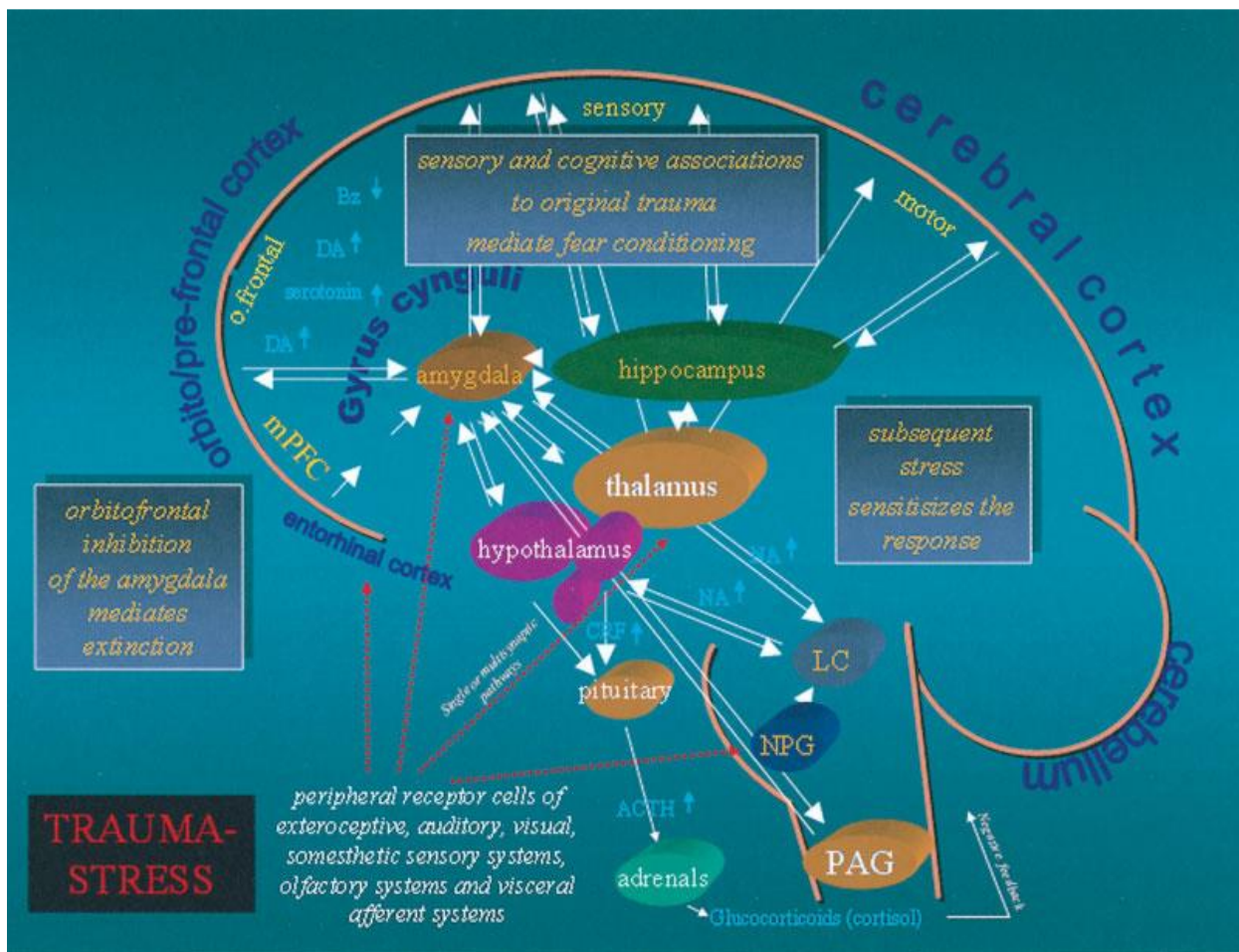


Figure N°2 : Modèle fonctionnel et schématisque des circuits du cerveau dans le stress. (78)

De nombreuses structures cérébrales interagissent afin de produire une réponse normale à un stimulus et leur dysfonctionnement expliquerait les mécanismes à l'origine des symptômes de l'ESPT.

3.1.2. Physiopathologie de l'ESPT

Si ce modèle permet d'avoir une représentation de de la manière dont le cerveau appréhende et réagit au stress et à une situation menaçante, il ne représente qu'une forme non exhaustive permettant d'envisager comment le dépassement et le dysfonctionnement de ces systèmes seraient à l'origine des troubles rencontrés dans l'ESPT. Ainsi au niveau neurobiologique, on peut résumer la symptomatologie de l'ESPT en trois points : un conditionnement par la peur, un défaut du mécanisme d'extinction de la peur et une sensibilisation ultérieure au stress (Figure N°2). Cela va se traduire de nombreuses façons mais dans la physiopathologie de l'ESPT, on peut identifier différents axes. Pour commencer, de nombreux symptômes dans l'ESPT démontrent une cognition altérée par rapport à la gestion normale d'un évènement traumatique. A cela vont se rajouter de nombreux changements au niveau endocrinien et au niveau des neurotransmetteurs. Il est donc important de voir comment les structures responsables de la gestion normale du stress et de la peur semblent modifiées dans un contexte d'ESPT chronique.

3.1.2.1. Altérations des structures de la cognition

De nombreux symptômes de l'ESPT (par exemple dissociation, cauchemars, flashbacks, amnésie) semblent provenir d'une altération du processus normal de la cognition. Le traitement des souvenirs et des stimuli sensoriels qui semble particulièrement affecté est relié à de nombreuses structures cérébrales.

L'altération du traitement des stimuli sensoriels semble jouer un rôle plus particulièrement dans les symptômes d'hypervigilance. Ainsi, l'étude des potentiels électriques provoqués par un stimulus sonore tend à montrer une sensibilité particulière des patients souffrant d'ESPT (79). Dans ce contexte, il semblerait que les patients souffrant d'ESPT présentent des anomalies à 300ms après le stimulus, une zone qui représente le traitement conscient de l'information et dépendant de l'attention. Il a cependant été montré que les patients souffrant d'ESPT présentaient également des anomalies à 50ms après le stimulus, à un moment où le son n'a pas encore atteint la sphère de la conscience, ce qui semblerait montrer que ces altérations du traitement des sens se passeraient également en dehors du contexte de l'attention (80). Enfin, ces études semblent également montrer un déficit au niveau du filtrage sensoriel, c'est-à-dire du procédé par lequel le cerveau élimine les stimuli non désirables.

Le traitement de la mémoire et des souvenirs se base sur de nombreuses structures cérébrales sous-corticales (comme l'hippocampe et l'amygdale) et corticales (comme les cortex préfrontal, cingulaire antérieur ou orbitofrontal) et présente de nombreux problèmes dans le contexte de l'ESPT.

L'hippocampe est notamment impliqué dans le bon fonctionnement de la mémoire déclarative et donc dans le traitement et l'expression verbale des souvenirs. Des études ont relié un déficit de cette expression verbale de la mémoire avec l'atrophie de l'hippocampe droit chez les patients souffrant d'ESPT (81,82). De même, des études utilisant des protocoles d'exposition à des stimuli traumatiques ont rapporté des baisses d'activité dans cette même région de l'hippocampe chez des patients souffrant d'ESPT (83). Une explication probable de ces résultats serait la susceptibilité de l'hippocampe au stress. En effet, il a été théorisé que cette atrophie de l'hippocampe serait la conséquence du stress au long terme par l'exposition aux glucocorticoïdes. Cela semble être confirmé par le fait que la réduction de l'exposition aux glucocorticoïdes aide à prévenir l'atrophie de l'hippocampe. Une hypothèse serait que l'exposition aux glucocorticoïdes modifierait le métabolisme cellulaire de l'hippocampe et augmenterait la sensibilité de ses neurones à d'autres composés excitateurs.

L'amygdale joue un rôle central dans la gestion de la peur et dans la réaction au stress mais également dans les mécanismes de conditionnement par la peur. Dans le processus cognitif, elle sert notamment à attribuer la signification émotionnelle à un stimulus. Il a par ailleurs été montré que le noyau central de l'amygdale était anatomiquement un centre majeur des réactions de sursaut, un des symptômes majeurs de l'hypervigilance de l'ESPT (77). Dans des études chez des vétérans, suite à une exposition à des sons de combat, les vétérans souffrant d'ESPT présentaient une activation de l'amygdale gauche, absente chez les vétérans ne souffrant pas d'ESPT (84).

Le cortex préfrontal joue également un rôle important dans la mémoire déclarative mais aussi dans la régulation des réponses au stress par une inhibition de l'amygdale. Les altérations de l'activité préfrontale pourraient donc expliquer les déficits de la mémoire déclarative dans l'ESPT mais également l'activité altérée car non inhibée de l'amygdale dans cette pathologie.

Le gyrus cingulaire antérieur est responsable de la persistance des normes sociales, des comportements influencés par la peur, mais également du traitement sélectif de l'attention, et joue un rôle dans la sélection des actions et des émotions. Il semblerait donc qu'un dérèglement de son activité joue un rôle important dans les symptômes d'intrusion présents dans l'ESPT.

Le cortex orbitofrontal joue un rôle dans les processus de décision, mais joue aussi un rôle crucial dans le traitement du conditionnement par la peur et son extinction. Les défauts du mécanisme d'extinction de la peur jouant un rôle majeur dans la symptomatologie de l'ESPT au travers notamment de l'hypervigilance, l'altération de l'activité du cortex orbitofrontal serait une des causes de ce dysfonctionnement.

Le traitement correct d'un stimulus demande une interaction efficace entre les structures cérébrales gérant les informations sensorielles et les émotions et les structures

motrices. Le dérèglement de cet axe pourrait expliquer certains symptômes de l'ESPT. Il a ainsi été trouvé que dans le cadre de l'ESPT, une mémoire tampon, retenant et retardant les informations et leur transfert le long de cet axe, était activée, et ce défaut d'association jouerait notamment un rôle dans les phénomènes d'intrusions présents dans l'ESPT.

3.1.2.2. Altérations neuroendocrines

La réponse physiologique au stress se traduit également par plusieurs cascades hormonales principalement selon l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) qui semble présenter un fonctionnement altéré chez les patients souffrant d'ESPT, tout comme l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien (HHT).

La réponse de l'axe HHS au stress est identifiée depuis longtemps et la relation entre stress et cortisol établie (85). Ainsi, suite à une situation stressante et afin d'y réagir, l'hypothalamus va produire de la corticolibérine agissant sur l'hypophyse et entraînant la libération d'adrénocorticotrophine (ou ACTH). L'ACTH va alors agir sur la corticosurrénale et provoquer la libération de cortisol. La relation directe entre l'axe HHS et le stress ont fait que de nombreuses études ont été effectuées sur le sujet et rapportent les altérations de cette cascade. Les patients souffrant d'ESPT semblent ainsi présenter une hypersécrétion de corticolibérine, mesurée notamment par la hausse de sa concentration dans le liquide céphalo-rachidien. Cependant l'ESPT semble également être associé à un niveau de cortisol inférieur à la normale. Ces résultats normalement contradictoires ont été théorisés comme étant la démonstration de la présence d'un rétrocontrôle négatif excessif de l'axe HHS dans l'ESPT se traduisant par une réponse réduite de la production ACTH à la hausse de la libération de corticolibérine, provoquant une hausse de la réponse des récepteurs centraux aux glucocorticoïdes médiateurs du rétrocontrôle et expliquant les faibles niveaux de cortisol périphériques mesurés (86). Cette hypothèse est à rapprocher de la théorie associant l'effet du cortisol à la diminution du volume de l'hippocampe (87). Dans ce cadre, si le cortisol semble être responsable de l'atrophie observée de l'hippocampe chez les patients souffrant d'ESPT, il semblerait donc que la réaction aiguë au stress associée à de fortes concentrations de glucocorticoïdes suffise à provoquer une sensibilité de l'hippocampe qui se maintiendra dans le temps malgré une présence diminuée du cortisol sur le long terme.

L'axe HHT semble également présenter un dérèglement dans le contexte de stress et d'ESPT. Ainsi, cet axe est composé de la libération l'hormone thyroïdienne par l'hypothalamus qui va agir sur l'antéhypophyse et provoquer la libération de la thyroïdostimuline (TSH) ainsi que de la prolactine. La TSH va alors agir sur la thyroïde et stimuler la sécrétion des hormones thyroïdiennes, la thyroxine (T_4) et la triiodothyronine (T_3). T_3 est la forme la plus active biologiquement et est également obtenue par déiodation périphérique de T_4 . Si l'activité thyroïdienne joue un rôle sur de nombreuses fonctions

physiologiques, il semblerait qu'il existe une corrélation positive entre les concentrations en hormones thyroïdiennes et la sévérité des symptômes chez les patients souffrant d'ESPT, particulièrement avec les symptômes d'hypervigilance (88). De même, chez les patients souffrant d'ESPT, les études ont mesuré une hausse des concentrations totales et des fractions libres périphériques d'hormones T_3 et T_4 avec une augmentation largement supérieure pour T_3 par rapport à T_4 , ce qui semblerait également indiquer une hausse de la déiodation périphérique de T_4 . Cette altération de l'axe HHT s'expliquerait notamment par le fait que les patients souffrants d'ESPT semblent présenter une réponse disproportionnée à l'hormone thyroïdienne (86).

3.1.2.3. Altérations des neurotransmetteurs

La réponse biologique au stress met en jeu de nombreux neurotransmetteurs et les modifications de leurs dynamiques semblent prendre une place importante dans la physiopathologie de l'ESPT.

La noradrénaline est le neurotransmetteur le plus étudié dans le cadre de l'ESPT. Ainsi, de nombreuses recherches ont montré chez les patients souffrant d'ESPT que la réponse biologique au stress se traduisait par une hausse de l'activité du système sympathique bien au-delà de la normale, entraînant tachycardie, hypertension artérielle, hypersudation ou vertiges, et cette hyperactivité du système nerveux sympathique a été reliée à une hypersécrétion de noradrénaline. En effet, si les patients souffrant d'ESPT semblent rarement présenter des taux anormaux de noradrénaline et d'adrénaline sans stimulation particulière, à la suite d'une exposition à un stimulus relié au traumatisme, ces patients présentent généralement une forte hausse des concentrations plasmatiques en noradrénaline. Le rôle de la noradrénaline dans un contexte d'ESPT semble également être démontré par l'action de la yohimbine (89). En effet, l'administration de yohimbine, un antagoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques ayant pour effet d'augmenter l'activité de la noradrénaline, entraîne une exacerbation de la symptomatologie de l'ESPT. Des études plus récentes tendent à confirmer ce rôle de catécholamines dans la physiopathologie de l'ESPT en montrant que le blocage des récepteurs α_1 -adrénergiques diminue de nombreux symptômes de l'ESPT (90). Enfin, si plus d'études sont encore nécessaires à ce jour, une des hypothèses actuelles serait que l'augmentation de la sensibilité et des concentrations en noradrénaline au niveau central jouerait un rôle central sur le dérèglement de l'activité des structures cérébrales responsables de la réaction au stress, et dont la résultante finale expliquerait notamment les modifications du fonctionnement de l'amygdale.

Le glutamate, de par son augmentation du tonus de la noradrénaline, jouerait également un rôle dans la symptomatologie de l'ESPT et contribuerait à l'atrophie de l'hippocampe (77). De plus, de par son rôle dans le fonctionnement et le métabolisme

cérébral, le glutamate joue un rôle majeur dans les émotions et la cognition, deux aspects majeurs de l'ESPT dans lesquelles les neurotransmissions synaptiques impliquant le glutamate jouent un rôle important (91–93). De nombreuses études ont recherché le rôle que pouvait avoir le blocage des récepteurs NMDA (au N-méthyl-D-aspartate) dans l'ESPT (94). Si les effets bénéfiques sur les symptômes de l'ESPT de ce blocage semblent indiquer un rôle important du glutamate dans la pathologie, leurs inconsistances montrent la nécessité de nouvelles recherches afin d'en cerner l'implication réelle.

La sérotonine joue un rôle dans de nombreuses fonctions cérébrales et une hypothèse propose un rôle majeur de la sérotonine dans l'adaptation passive au stress ainsi que dans l'augmentation des capacités actives d'identification et de réponse au stress (95). Si l'efficacité des ISRS dans l'ESPT serait la preuve majeure de l'altération de l'activité de la sérotonine, plusieurs résultats semblent confirmer cela comme la diminution des concentrations sériques en sérotonine (96) ou l'indication d'une hypoactivité centrale de la sérotonine (97), le nombre d'études sur le sujet étant cependant relativement limité à ce jour dans le cadre de l'ESPT.

Les opioïdes androgènes contribueraient à la physiopathologie de l'ESPT notamment dans l'analgésie induite par le stress (77), les symptômes dissociatifs (98) et potentiellement le fort taux d'abus d'opioïdes observé dans l'ESPT (99). Dans le cadre de l'ESPT, il a été observé des concentrations plasmatiques inférieures à la normale en β -endorphines (100), mais des concentrations supérieures suite à une exposition au stress (101). Il est possible que ces résultats s'expliquent par une hypersécrétion de corticolibérine lors de la phase aiguë du stress, augmentant la sécrétion en opioïdes endogènes, mais que l'hypersécrétion chronique de corticolibérine observée dans l'ESPT provoque un rétrocontrôle négatif au long cours, résultant en une baisse des concentrations basales en β -endorphines.

3.2. Les nouvelles stratégies thérapeutiques de l'ESPT

De nombreux progrès ont été effectués au cours du temps dans la compréhension et le traitement de l'ESPT chronique, mais beaucoup de points restent encore à résoudre, et l'aspect handicapant de la pathologie fait du développement de nouvelles formes de thérapies un véritable enjeu pour le soulagement et le soin des patients ne répondant pas aux stratégies thérapeutiques actuelles.

Actuellement les stratégies thérapeutiques de l'ESPT chronique se basent essentiellement sur les psychothérapies d'un côté et la pharmacothérapie de l'autre. Si ce modèle a fait ses preuves et que de nombreuses recherches basées sur ce modèle sont actuellement effectuées, le nombre de patients n'y répondant pas en démontre aussi ses limites. Dans ce modèle thérapeutique, il est important de noter, comme nous l'avons déjà précisé, que la psychothérapie compose la base du traitement et que l'aspect

pharmacologique lui est simplement adjoint, soit dans le but d'améliorer les symptômes directement attribuables à l'ESPT, soit afin de gérer les troubles comorbides qui en découlent. Ainsi, si l'efficacité de ce double aspect thérapeutique peut présenter une certaine synergie, le principe d'utilisation de ces deux penchants thérapeutiques reste cloisonné, ne se basant pas sur une pareille synergie. C'est notamment face à ce constat qu'un nouveau genre de stratégie thérapeutique a été pensé et développé dans le cadre de l'ESPT chronique, à savoir une utilisation véritablement synergique de la pharmacologie et de la psychothérapie. Dans cette optique, la psychothérapie reste au centre de la thérapie mais la pharmacologie va alors être utilisée afin d'en potentialiser les effets avec pour objectif d'obtenir des résultats que la psychothérapie seule ne parvient pas à atteindre. Parmi les molécules envisagées dans cette optique, le propranolol et la 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine (MDMA) semblent présenter les résultats les plus intéressants.

3.2.1. Propranolol dans l'ESPT chronique

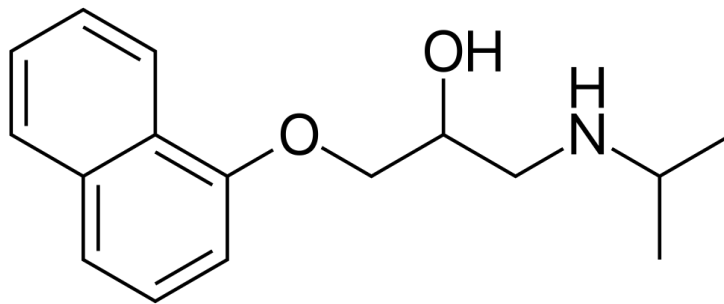


Figure N°3 : Structure chimique du propranolol

La nomenclature IUPAC est 1-naphthalen-1-yloxy-3-(propan-2-ylamino)propan-2-ol

Le propranolol a été découvert en 1968 par Sir James Whyte Black qui a reçu le prix Nobel de médecine en 1988 pour sa découverte (102). Il s'agit d'un médicament de la classe des bêtabloquants qui possède de nombreuses indications, la principale étant l'hypertension artérielle, mais aussi la prophylaxie des crises d'angor d'effort, le traitement au long cours après infarctus du myocarde, le traitement des troubles du rythme supraventriculaires ou ventriculaires, le traitement de fond de la migraine et des algies de la face et les tremblements notamment(103). S'il possède un carbone asymétrique (Figure N°3), c'est le mélange racémique des deux énantiomères qui est utilisé en thérapeutique même si l'énantiomère S (-) est le plus actif. C'est un antagoniste compétitif des récepteurs β -adrénergiques qui est dit non cardiosélectif puisqu'il exerce son action aussi bien sur les récepteurs β_1 cardiaques que les β_2 non cardiaques et sa capacité à passer la barrière hémato-encéphalique lui procure des effets centraux en plus de ses périphériques.

3.2.1.1. Principe d'utilisation du propranolol dans l'ESPT chronique

Pour qu'un souvenir soit fixé dans la mémoire, il est admis qu'il doit subir plusieurs étapes successives que l'on nomme encodage, consolidation et stockage. Cependant, en 1979, Loftus a démontré que la mémoire n'était pas fixée dans le cerveau mais était malléable et que les souvenirs pouvaient être complétés voire modifiés (104). Ainsi, un souvenir peut-être récupéré, on parle alors de réactivation, ce qui le rendra modifiable avant d'être stocké à nouveau, on parle alors de reconsolidation, et cette reconsolidation représente avec l'extinction, à savoir comme vu précédemment la diminution de la réponse conditionnée à un stimulus en l'absence du stimulus, les deux issues possibles pour un souvenir réactivé.

Le trajet que suit un souvenir afin d'être encodé, consolidé et stocké va varier selon le type de mémoire auquel il appartient. Ainsi, si l'encodage de la mémoire déclarative passerait par l'hippocampe, les souvenirs associés à la mémoire implicite, dont les associations et le conditionnement par la peur font partie, seraient encodés par l'amygdale. L'hypothèse actuelle serait que la phase de consolidation et de reconsolidation se traduirait au niveau physiologique par une cascade de signalisation cellulaire, aboutissant à la synthèse de protéines synaptiques nécessaires à la modification de la synapse et du neurone et à l'ancrage au long terme du souvenir dans la mémoire (105). Cette hypothèse se base notamment sur le fait que l'utilisation d'agents bloquant la synthèse protéique semble empêcher la phase de reconsolidation de se produire si un souvenir a été réactivé mais ne semble pas produire d'effet sans cette réactivation préalable (106). De plus, le blocage de cette reconsolidation aboutirait à la diminution de l'ancrage et des connections du souvenir dans la mémoire, réduisant ainsi les réactions qu'il provoque. Enfin la noradrénaline jouerait un rôle central dans les processus de conditionnement par la peur, d'extinction mais également dans la signalisation cérébrale aboutissant à la synthèse protéique nécessaire à la consolidation (107,108).

Etant donné le rôle pathologique du souvenir traumatique dans l'ESPT, ces hypothèses semblent indiquer une possible exploitation clinique de ces phénomènes afin de corriger les conséquences psychologiques et physiologiques que peut avoir le traumatisme chez les patients souffrant d'ESPT.

Les propriétés d'antagonistes adrénergiques et l'action centrale du propranolol en ont fait la molécule de choix des études explorant ces phénomènes au cours des dernières années. Ainsi, dans un modèle animal de l'ESPT, le propranolol semble provoquer une facilitation à court terme du processus d'apprentissage de l'extinction de la peur (109). Le blocage de la communication noradrénergique de l'amygdale semble également interférer et bloquer le processus de reconsolidation associé à un stimulus de peur chez l'être humain(106). Le propranolol semble également augmenter les performances cognitives très

souvent diminuées chez les patients souffrant d'ESPT (110). Enfin, un aspect important du processus de reconsolidation d'un souvenir est le fait qu'après la réactivation, la modification du souvenir peut autant porter sur son contenu que sur les associations qui en sont faites. Cela se traduit par le fait que dans le cadre de l'ESPT et l'hypervigilance médiée par la noradrénaline provoquée par le souvenir traumatique, l'action bêtabloquante du propranolol permettrait au patient de moins ressentir les effets de cette hypervigilance et du stress associé à la réactivation du souvenir traumatique, lui permettant de revivre son souvenir de façon moins désagréable pour lui diminuant ainsi les associations négatives qu'il a avec son souvenir avant de le remettre en mémoire.

Les mécanismes d'extinction et de reconsolidation ne se produisant pas de façon spontanée, l'action du propranolol sur ces derniers ne peut se faire seule et fait que les stratégies thérapeutiques se basant sur ces principes ne peuvent se réaliser que dans le cadre de l'union de la pharmacologie du propranolol et de la gestion de la mémoire à l'aide de la psychothérapie. Le propranolol représenterait donc un outil de choix afin d'aider la psychothérapie dans son but d'affaiblissement voire de disparition des conséquences du traumatisme chez les patients souffrant d'ESPT.

3.2.1.2. Etudes et résultats

Le principe d'utilisation du propranolol dans l'ESPT chronique revient donc à utiliser son effet à court terme afin de jouer directement sur le souvenir traumatique et d'en diminuer les implications au long terme. Si cela se conjugue bien avec les psychothérapies d'exposition au travers des mécanismes d'extinction, le propranolol présente également des effets sur la reconsolidation, ce qui pourrait permettre l'établissement de protocoles plus adaptés à cet effet précis.

Ainsi, dans une étude réalisée en double aveugle en 2008 et portant sur 19 patients souffrant d'ESPT chronique, il a été demandé aux patients de retranscrire par écrit deux scénarios évoquant leur expérience traumatique et d'enregistrer un court résumé de leur scénario avec le thérapeute. Une dose de 40mg de propranolol à libération immédiate (LI) (ou de placebo) leur a été donnée, puis deux heures plus tard une nouvelle dose de 60mg de propranolol à libération prolongée (LP)(111). Les patients sont revenus une semaine plus tard pour une exposition en imagerie mentale se traduisant par la relecture de chacun de leurs scénarios à la suite de quoi il leur a été demandé d'imaginer chacune des situations pendant 30 secondes. La mesure de la réaction physiologique des patients se basait sur leur rythme cardiaque, la conduction de la peau et l'électromyogramme du muscle corrugateur gauche (indiquant un froncement des sourcils). L'analyse des résultats a montré une réponse bien inférieure du groupe ayant reçu le propranolol comparé au groupe de contrôle, le

groupe propranolol présentant des résultats bien inférieur au seuil normal des patients souffrant d'ESPT là où le groupe placebo présentait des résultats au-dessus du seuil.

L'ancrage profond du souvenir traumatique a poussé les chercheurs à explorer les effets du propranolol sur une plus longue période et ainsi trois études ouvertes indépendantes ont cherché à identifier ses effets au cours de multiples séances, une de ces études présentant cependant un groupe contrôle (112). Basées toujours sur le même principe d'exposition en imagerie, mais cette fois-ci précédées par la prise de propranolol, les patients réalisaient 6 séances consécutives à raison d'une séance par semaine, suivies par une visite de contrôle 6 mois plus tard. Ces études avaient également pour but d'explorer le phénomène de reconsolidation et portaient également sur des patients souffrant d'ESPT chronique qui pratiquaient une séance d'exposition courte (inférieure à 20 minutes) afin de minimiser le processus d'extinction. Le critère d'étude portait alors sur les symptômes de l'ESPT au travers du score CAPS (Clinician Administered PTSD Scale) au début du protocole, à chacune des 6 séances, après le protocole et au suivi à 6 mois. Les doses de propranolol administrées dans ces 3 études suivaient le même schéma avec quelques différences, une étude administrant 0,67 mg/kg de propranolol LI suivi 90 minutes plus tard de 1mg/kg de propranolol LP, une autre 40mg LI puis 80mg LP sur le même principe et la dernière administrait sur le même schéma 40mg LI et 80mg LP pour la première séance et uniquement 80mg LP sur les 5 séances suivantes. L'analyse des résultats de ces trois études montre une réduction progressive, constante et significative des symptômes de l'ESPT à chacun des points de mesure, la majorité des patients ne présentant plus la totalité des critères diagnostiques à la fin de l'étude et présentant des résultats significativement inférieurs au groupe contrôle pour l'étude l'incorporant.

Une étude ouverte réalisée en 2014 a repris les points des deux protocoles précédents (113). Cette étude se basait sur la réponse physiologique au travers de la mesure du rythme cardiaque, de la conduction cutanée et de l'électromyogramme du muscle sourcilier gauche de 28 patients souffrant d'ESPT chronique au cours de 6 séances hebdomadaires consécutives de lecture d'un récit de leur événement traumatique sous effet du propranolol puis lors d'un contrôle une semaine et 4 mois après le protocole. La dose de propranolol administrée dans cette étude était de 0,67mg/kg de propranolol LI suivi 90 minutes plus tard de 1mg/kg de forme LP, juste avant le début de la séance. Les séances de contrôle sans propranolol à 1 semaine et 4 mois correspondaient à l'écoute de quatre scénarios de 30s (2 scénarios représentant leur traumatisme et 2 scénarios neutres) qu'il leur était ensuite demandé d'imaginer comme s'ils étaient en train de se produire durant 30s chacun, pendant que les mesures étaient effectuées. L'étude ne possédant pas de groupe contrôle, les résultats ont été comparés aux résultats de l'étude de 2008 (111). Les résultats de l'étude placent la quasi-totalité des participants à l'étude en dessous du seuil normal de l'ESPT sur les critères envisagés. De plus, s'ils montrent une diminution importante et significative par rapport au groupe placebo, ces patients ne présentent pas de différence significative avec le groupe ayant reçu le propranolol lors de l'étude de 2008,

même si les auteurs proposent différentes explications, principalement méthodologiques dont une non-randomisation des sujets de l'étude.

Une autre étude randomisée réalisée en double aveugle en 2018 semble apporter plus de réponses (114). Portant sur 60 patients souffrant d'ESPT chronique randomisés en deux groupes (propranolol et placebo), le protocole correspondait à 6 séances hebdomadaires d'exposition par imagerie précédées par la prise de propranolol. Les mesures portaient sur les symptômes de l'ESPT au travers du score CAPS une semaine avant et une semaine après le protocole, et en utilisant la PTSD Checklist-Specific (PCL-S) au début de chaque séance avant la prise de propranolol avant le protocole pour évaluer les comorbidités potentielles. La prise de propranolol était effectuée 90 minutes avant la séance d'exposition avec une dose de 0,67mg/kg de propranolol LI et une dose de 1mg/kg de propranolol LP concomitante (la première séance présentant un écart de 2h entre les deux prises afin de s'assurer de la bonne tolérance du propranolol). Lors de la première séance d'exposition, 60 minutes après la prise de propranolol, le patient devait écrire une page de récit décrivant les moments les plus perturbants de son traumatisme et y inclure au moins 5 sensations corporelles tirées d'une liste lui étant fournie. Une fois les 90 minutes écoulées depuis la prise du traitement, le patient rencontrait le thérapeute pour lui lire son récit comme s'il était « de retour à l'événement ». Lors des 5 séances d'exposition suivantes, 90 minutes après la prise du propranolol (ou du placebo), le thérapeute demandait s'il désirait corriger ou rajouter quelque chose à son récit, ce qui était effectué le cas échéant, puis le patient lisait à nouveau son récit au thérapeute. Les résultats de l'étude montrent que si les score CAPS et PCL-S étaient similaires pour les deux groupes au départ de l'étude, ces scores ont diminué au fur et à mesure de l'étude, avec une diminution significativement plus importante pour le groupe propranolol. Cette réduction des symptômes s'est aussi traduite par le fait que seulement 59,3% du groupe propranolol complétait les critères diagnostiques de l'ESPT à la fin de l'étude contre 80,8% pour le groupe placebo. Enfin, une étude de suivi réalisée uniquement sur 14 patients (9 du groupe propranolol et 5 du groupe placebo) semble confirmer ces résultats sur le long terme avec des scores bien inférieurs pour le groupe propranolol comparé au groupe placebo.

Les résultats qu'apportent ces différentes études semblent indiquer un rôle réel du propranolol sur le processus de reconsolidation et la réduction des symptômes de l'ESPT et laisse à penser que son utilisation dans le cadre d'une psychothérapie pourrait à l'avenir présenter un intérêt certain dans le traitement des patients souffrants d'ESPT chronique. Malgré cela, plus d'études sont encore nécessaires afin de comprendre la place que le propranolol pourrait prendre dans la stratégie thérapeutique de l'ESPT chronique, de confirmer son efficacité avec un niveau de preuve suffisant, et d'évaluer le maintien de ses effets dans le temps sur de longues périodes.

3.2.2. Psychothérapie assistée par MDMA

3.2.2.1. Histoire de la MDMA

La MDMA (3,4-méthylènedioxyméthamphétamine) a pour la première fois été synthétisée sous le nom de Methylsafrylamine en 1912 par Köllisch, un chimiste du laboratoire Merck cherchant à développer une molécule hémostatique (115). La molécule n'est alors qu'une intermédiaire de synthèse et même si un brevet est déposé, le laboratoire y porte peu d'intérêt. En 1927, le laboratoire s'y intéresse à nouveau au cours de recherches sur des composés proches de l'éphédrine. Il s'agit des premiers tests pharmacologiques sur la MDMA, alors appelée Safryl-methyl-amine, tests comparant ses effets avec l'éphédrine sur les muscles lisses vasculaire, de l'utérus et de l'œil. Malgré des résultats intéressants, la molécule présentant une toxicité supérieure aux autres molécules de l'étude, les recherches sont arrêtées.

En 1952, le laboratoire conduit des tests toxicologiques sur la substance et en 1953, elle fait partie avec sept autres psychotropes d'une étude sur des animaux classée secrète à l'Université du Michigan et financée par l'armée américaine (116). En 1960 paraît la première publication scientifique, rédigée en polonais par Biniecki et Krajewski, sur la synthèse de la MDMA, encore comme un intermédiaire de synthèse. En 1965, Shulgin synthétise la molécule mais ne teste pas la psychoactivité de la molécule. Suite à des rapports d'expériences de prises par divers étudiants et collègues, Shulgin resynthétise et teste la MDMA sur lui-même en 1976, puis fait le rapport de ses découvertes dans une conférence la même année. En 1978, il publie son premier rapport sur la psychoactivité de la MDMA, la décrivant comme provoquant un état de conscience altéré facilement contrôlé et la pensant utile dans un contexte thérapeutique. C'est dans ce contexte qu'il la fait découvrir à Zeff, un psychothérapeute qui, convaincu de l'effet thérapeutique de la MDMA, parcourra les États-Unis afin d'en promouvoir l'utilisation dans un contexte psychothérapeutique pour de nombreux troubles comme la dépression, les problèmes relationnels ou encore les abus de substances.

A la fin des années 1970 et dans les années 1980, l'usage récréatif de la MDMA se répand aux États-Unis et le terme Ecstasy est alors utilisé pour la décrire d'abord dans un contexte légal, puis elle devient ensuite illégale en 1985. En France, son usage récréatif semble se répandre dans le milieu des années 1980 et elle sera interdite en 1986 sous le coup de la loi du 31 décembre 1970, suite à son classement par la Commission des stupéfiants des Nations-Unies comme une substance de l'Annexe 1, c'est à dire sans usage médical accepté actuel et avec un fort potentiel d'abus.

Ces interdictions empêcheront l'usage thérapeutique et la conduite d'études sur la MDMA jusqu'à l'autorisation en 1992 d'essais sur la sécurité de la substance par la Food and Drug Administration (FDA) et sponsorisé par la Multidisciplinary Association for Psychedelic

Studies (MAPS), fondée en 1986 suite à l'interdiction de la MDMA (117). Durant les décennies suivantes, la MAPS sera l'instigatrice de nombreuses recherches et protocoles portant sur l'utilisation thérapeutique de la MDMA qui aboutiront notamment en Aout 2017 au reclassement de la MDMA par la FDA en *breakthrough therapy* ou traitement novateur/révolutionnaire dans le cadre des psychothérapies assistées par MDMA pour l'ESPT.

3.2.2.2. Pharmacologie et effets de la MDMA

La MDMA est une amine sympathicomimétique appartenant à la classe des amphétamines (118) avec laquelle on peut observer la proximité (Figure N°4), et présentant notamment une substitution sur son noyau benzène par le 1,3-Dioxole. Le terme MDMA dont la nomenclature IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) est la 1-(1,3-benzodioxol-5-yl)-N-méthylpropan-2-amine, désigne le mélange racémique des deux énantiomères. Son action au niveau central est multiple et porte principalement sur les transmissions sérotoninergiques, mais elle agit également sur deux autres neurotransmetteurs : la noradrénaline et la dopamine.

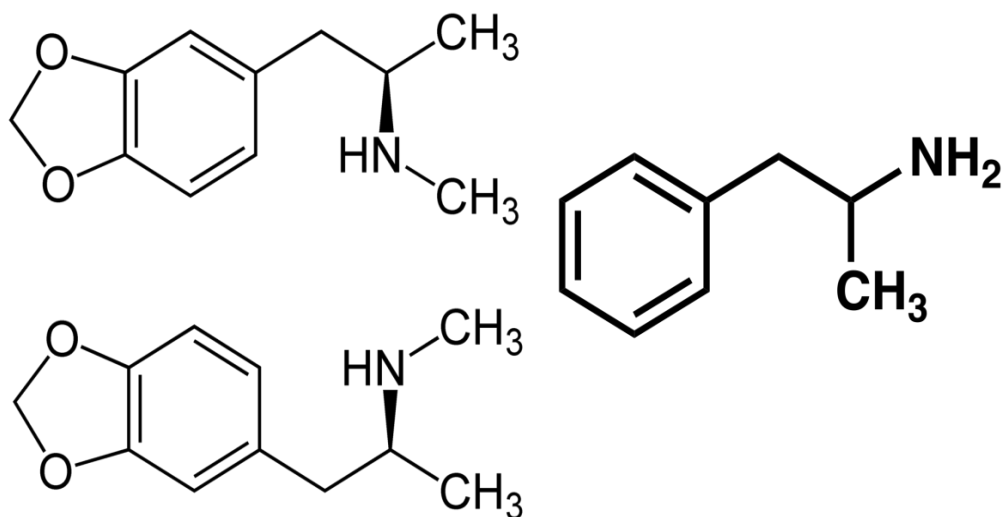


Figure N°4 : Structure chimique des deux énantiomères de la MDMA et de l'amphétamine

La synthèse de la MDMA produit un mélange racémique de l'énantiomère R(-) (en haut) et S(+) (en bas) apparenté à l'amphétamine (à droite).

La MDMA se lie aux transporteurs présynaptiques des monoamines dont elle est un substrat et qui permettent son entrée dans les neurones, présentant la plus grande affinité pour le transporteur de la sérotonine 5-HTT. La MDMA présente également une grande affinité pour les récepteurs sérotoninergique 5-HT₂, α_2 -adrénergiques, muscariniques M₁ et histaminiques H₁ (119). Elle présente également une affinité moindre pour les récepteurs muscariniques M₂, α_1 - et β -adrénergiques et sérotoninergiques 5-HT₁. Une fois dans le neurone, la MDMA va inhiber les transporteurs vésiculaires des monoamines, notamment VMAT2, ce qui aura pour effet une rentrée du MDMA dans la vésicule qui provoquera une hausse de la concentration du neurotransmetteur associé dans le cytosol du neurone (120).

La MDMA agit également comme une agoniste de TAAR1 (Trace amine-associated receptor 1), un récepteur intracellulaire aux amines jouant un rôle significatif dans la régulation de la neurotransmission médiée par la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline (121). Le récepteur TAAR1 étant couplé à une protéine kinase A ou C, son activation va provoquer la phosphorylation des transporteurs de monoamines responsables de la recapture de ces monoamines, ce qui entraîne une internalisation des transporteurs ou un inversement de la direction du transport, aboutissant dans les deux cas à une hausse de la concentration en dopamine, sérotonine ou noradrénaline dans la fente synaptique. Chez l'homme, son administration va donc principalement provoquer une hausse rapide de la concentration en sérotonine dans la fente synaptique, concentration maintenue à long terme par blocage de sa recapture, de même que par blocage de sa dégradation par la monoamine oxydase.

La MDMA est donc définie comme une amphétamine psychédélique et est souvent considérée comme appartenant à une classe unique de molécules appelée entactogène, c'est-à-dire qui va faciliter le contact et l'empathie (122). Ses effets sont multiples, et on peut les classer selon qu'ils sont considérés comme positifs ou négatifs. Parmi les effets dits positifs, la MDMA provoque une intensification sensorielle, une augmentation de la conscience et des émotions, des modifications des relations interpersonnelles, une dissolution de l'ego, une euphorie, une relaxation, une réduction de l'anxiété, une augmentation de la libido ou encore une augmentation de la confiance en soi (123). Les effets dits négatifs comprennent la déshydratation, l'hyperthermie, le bruxisme et le trismus, la perte d'appétit, une augmentation de la pression artérielle et du rythme cardiaque, une hausse de l'activité psychomotrice, des nausées et vomissements, une dysfonction érectile, des attaques de panique et plus rarement des hallucinations visuelles ou auditives. Ces effets représentent la phase aiguë de l'action de la MDMA et son profil d'action provoque à la suite de la phase aiguë une phase d'épuisement des réserves du SNC en neurotransmetteurs, essentiellement la sérotonine. Si les niveaux en sérotonine reviennent en général à la normale en 24 à 48h, cela peut durer au-delà de sept jours et cette phase peut être alors associée à de l'anxiété, une dépression, de l'irritabilité, l'impulsivité, une perte d'appétit, des insomnies, de la fatigue, des migraines, des difficultés de concentration ou encore une anhédonie (124). La MDMA, par son action sur le circuit de

la sérotonine, provoquerait également l'augmentation de la libération d'ocytocine qui jouerait un rôle important dans l'aspect pro-social des effets aigus de la MDMA (122). Il semblerait également que la MDMA, par son action sur le transporteur 5-HTT et le récepteur 5-HT_{2A}, permette d'améliorer le mécanisme d'extinction de la peur et son apprentissage dont l'altération est une des causes majeures des troubles observés dans le contexte d'ESPT (125).

On remarque donc que le profil de la MDMA semble en faire une molécule de choix dans le cadre de l'ESPT comme adjonction à la psychothérapie, et ses effets semblent pouvoir améliorer certains symptômes (126) :

- la réduction de l'anxiété et de la dépression permettrait d'améliorer le moral et l'anxiété pouvant être amenée par l'engagement et le déroulement de la psychothérapie.
- la relaxation diminuerait les symptômes d'hypervigilance et donc la posture défensive délétère au bon déroulement de la psychothérapie.
- l'amélioration du processus d'apprentissage de l'extinction de la peur permettrait au patient de pouvoir plus sereinement appréhender son traumatisme sans se sentir dépassé.
- l'augmentation de l'attachement émotionnel conjugué à la hausse des sentiments d'empathie et de confiance permettrait d'améliorer la relation entre le patient et le thérapeute, une des points critiques du bon fonctionnement de la psychothérapie.
- l'altération de la perception du sens que le patient accorde aux choses pourrait lui fournir l'opportunité de voir ses problèmes sous un nouvel angle, plus propice à leur résolution.
- la réduction des phénomènes d'exclusion sociale permettrait au patient d'effectuer une réflexion plus large sur son fonctionnement social.
- la réduction des sensations de réponses subjectives à la peur associées au rappel de souvenirs négatifs permettrait au patient de plus facilement appréhender les souvenirs douloureux associés au traumatisme au cours de la psychothérapie.

3.2.2.3. La psychothérapie assistée par MDMA dans l'ESPT chronique

Face aux résultats produits au cours du temps, au profil psychopharmacologique de la MDMA et à la nécessité de développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, la MAPS a donc, dès 1992, financé, développé et mis en place de nombreux protocoles et études afin d'évaluer les potentiels bénéfiques de l'utilisation de la MDMA dans le cadre de l'ESPT. Au cours des années, la MAPS a donc développé et fait évoluer les protocoles visant à l'étude et à l'utilisation de la MDMA dans ce cadre, mais a également effectué la formation des thérapeutes conduisant ses études afin de s'assurer de leur maîtrise totale des protocoles et de la molécule.

Ainsi actuellement dans la phase 3 des essais thérapeutiques suite à la classification par la FDA de la MDMA en tant que *breakthrough therapy*, la MAPS propose donc un protocole complet datant de 2015 afin de guider les thérapeutes au cours de ces recherches et pour la conduite générale des psychothérapies assistées par la MDMA, protocole détaillé ci-dessous (127,128).

3.2.2.3.1. Approche, principes et éléments thérapeutiques

L'approche de cette méthode est que l'effet thérapeutique est le résultat de l'interaction entre l'effet de la MDMA, le cadre thérapeutique et l'état d'esprit du patient et des thérapeutes. Ainsi, le succès de l'utilisation de la MDMA dépendra directement de la sensibilité et du talent du thérapeute qui l'emploie et qui devra travailler avec le patient afin d'établir un sentiment de sécurité, de confiance et d'ouverture, tout en soulignant la nécessité de faire confiance à la capacité intérieure du patient à soigner la blessure traumatique.

Dans cette méthode, on identifie trois types de séances : les séances où la MDMA sera utilisée, pouvant durer 6 à 8h et nécessitant deux co-thérapeutes qui seront encadrés par des séances de préparation et d'intégration durant en général entre 1 et 2h. Cette stratégie thérapeutique va donc se baser sur de nombreux éléments et en particulier sur l'expérience du thérapeute, afin de fournir un cadre standardisé et optimal à la pratique tout en laissant la liberté au thérapeute d'inclure des éléments additionnels qu'il jugera bénéfiques à tester ou introduire.

Les concepts et éléments centraux et primordiaux seront :

- la priorisation de la sécurité et du bien-être du patient au-delà de tout objectif scientifique de recherche
- le thérapeute devra être qualifié et posséder l'expérience et la formation appropriées à la méthode utilisée
- le patient devra être proprement informé et orienté pour un déroulement optimal de la thérapie
- la création d'un cadre et d'un système de support approprié durant les sessions sous MDMA et en suivant sera essentielle
- le développement de la confiance et de l'alliance thérapeutique tout au long de la thérapie sera essentiel
- une approche non directive basée sur un rapport et une présence empathique devra être utilisée afin de soutenir le patient dans son expérience d'ouverture et favoriser le processus de guérison qui devra émaner de lui
- il sera donc essentiel d'encourager le patient à avoir confiance en son intelligence de guérison interne, à savoir la capacité innée et naturelle d'une personne à soigner les

blesures du traumatisme. Il est important de souligner le fait que le patient sera la source de sa propre guérison, la MDMA et le thérapeute en facilitant l'accès mais n'étant pas la source du processus de guérison.

- lorsqu'il le jugera approprié, le thérapeute pourra intervenir, en guidant ou en redirigeant le patient, mais devra toujours essayer d'équilibrer ses responsabilités de facilitateur et de témoin empathique non invasif.
- le thérapeute agira dans la direction du traitement du traumatisme plutôt que dans son évitement, mais en respectant les mécanismes de défense du patient, et pour cela, il devra faciliter la prise de conscience et la curiosité vis-à-vis des mécanismes de défense qui pourraient survenir plutôt que de simplement tenter de les dépasser.
- le thérapeute cherche à maximiser les bénéfices de l'expérience intérieure catalysée par la MDMA tout en s'assurant de la sécurité du patient et qu'il ne puisse pas être re-traumatisé par les conflits internes qui pourraient survenir.
- il sera important de gérer les manifestations somatiques du trauma qui pourraient survenir au travers d'approches somato-sensorielles telles que des techniques de respiration, des massages ciblés ou toute autre technique adéquate.
- L'inclusion d'outils variés tels que la musique, les techniques de respiration, ou autres sera importante dans le cadre thérapeutique afin d'évoquer et de soutenir l'expérience émotionnelle du patient tout en évitant sa distraction.
- l'intégration sera un processus essentiel et continu lors du déroulement et de la résolution de l'expérience. Ainsi, suivant les séances intégrant la MDMA, les contacts du patient avec le thérapeute par téléphone ou durant les séances d'intégration planifiées seront nécessaires à une bonne intégration. Durant les séances de psychothérapie suivant les sessions sous MDMA, le but du thérapeute sera d'intégrer dans la vie quotidienne du patient les enseignements obtenus dans un état extraordinaire de conscience et d'adresser toute difficulté qui aurait pu survenir.
- cette thérapie nécessite une compréhension approfondie de la nature des effets de la MDMA et du cheminement non linéaire par lequel ils peuvent mener à un effet thérapeutique.

Un point déterminant sera donc le soutien du processus thérapeutique du patient. Cela passera par la préparation du cadre physique, l'évaluation du support social, la préparation de programmes musicaux et la préparation de l'équipe co-thérapeutique.

La préparation du cadre physique de la thérapie correspond à l'établissement d'un environnement propice à l'expérience thérapeutique de la MDMA et qui permettra au patient de complètement prendre part à son expérience interne. Ce cadre sera en général :

- privé et libre d'interruption
- calme avec un minimum de stimuli extérieurs

- confortable, avec un futon ou tout mobilier similaire à même le sol afin que le patient puisse s'allonger, ou s'asseoir avec ou sans le support de coussins, la présence de couvertures est recommandée, comme un bon contrôle de la température ambiante et avec assez de place pour permettre aux deux thérapeutes de s'asseoir confortablement dans deux chaises de part et d'autre du patient.
- esthétiquement plaisant par exemple à l'aide de fleurs fraîches ou d'œuvres d'art afin de se rapprocher au maximum de la configuration d'un salon et non d'une salle médicale, tout en s'assurant que le patient ait conscience que toutes les mesures et équipements nécessaires à la gestion de n'importe quelle complication médicale est à sa portée.
- bien équipé, notamment pour le sommeil du patient, de son conjoint ou de l'accompagnant dans une pièce séparée, et d'un espace pour la restauration adapté aux préférences diététiques du patient qui sera invité à manger même en l'absence de la sensation de faim provoqué par la MDMA afin de prévenir les variations d'humeur ou d'énergie provoquées par le jeûne.
- équipé de fournitures permettant l'expression artistique afin de promouvoir l'expression non verbale pouvant permettre la suite de l'intégration des expériences sur la fin de journée.

L'évaluation et la préparation du support social du patient se traduit par le fait qu'avant chaque séance assistée de la MDMA, le patient et les thérapeutes doivent considérer comment les membres de l'environnement du patient pourront l'aider entre les séances. Le patient sera informé des bénéfices potentiels à partager son expérience avec son cercle social mais également des risques. Ainsi, partager son expérience avec une personne compréhensive et voulant écouter peut être bénéfique, surtout si cette personne a au préalable été prévenue que le processus de guérison peut à certains moments impliquer une résurgence des émotions douloureuses ne traduisant pas d'un aggravement de la situation. En ce sens, la participation d'un membre du support social du patient a une ou plusieurs des sessions d'introduction ou intégratives peut être un plus. De plus, certaines personnes peuvent avoir une réaction négative due à leur préconception de la MDMA de par son utilisation illégale, et pourraient ne pas comprendre le bénéfice thérapeutique apporté par l'état de conscience qui en découle. Cela peut être particulièrement délétère pour le patient, notamment aux sorties des sessions assistées par MDMA où il pourrait se retrouver émotionnellement vulnérable tout en étant avide de partager sur son expérience et son traumatisme. Le patient devra donc attentivement juger avec qui il partage ces informations. Enfin une période calme de temps passé seul propice à l'introspection peut être bénéfique, et le patient sera encouragé à faire de la place dans son emploi du temps afin de la prévoir, afin également de ne pas se retrouver trop engagé dans des interactions sociales et recevoir trop de retours extérieurs. Ce temps passé seul est également propice au début du processus d'intégration et au déploiement du processus de guérison. Le patient pourra

également choisir d'inviter un ami, un membre de la famille ou un partenaire à passer du temps avec lui à la fin d'au moins une séance assistée de la MDMA, ce qui pourra être une expérience bénéfique afin de développer une relation de soutien.

L'utilisation de musique aura pour but de soutenir l'expérience émotionnelle tout en minimisant la suggestion et l'intrusion. Un casque sera fourni au patient afin d'écouter la musique, de quoi se masquer ou protéger la vue et une programmation de musique sélectionnée au préalable, et le patient pourra choisir à tout moment de retirer n'importe lequel de ces éléments. La sélection musicale sera adaptée culturellement au patient et comprendra des variations dans le tempo ou le volume pour que la programmation contienne aussi bien des périodes calmes et tranquilles que des passages relativement actifs et dramatiques. La programmation sera en général une progression d'une musique relaxante suivie d'une phase plus active et évocatrice d'émotions, pour finir sur une phase plus calme et méditative. Mais cet ordre de lecture pourra à tout moment être changé afin de mieux convenir à l'ambiance ou à la dynamique de la session. Afin d'éviter la distraction, la musique instrumentale semble plus appropriée mais pas obligatoire. Si le patient pourra à tout moment demander une période de silence ou un changement de musique, il ne sera pas encouragé à porter beaucoup d'attention à la gestion de la musique. Enfin, si le patient veut apporter sa propre musique pour la session, cela peut être envisagé, mais uniquement dans le but de servir ou d'approfondir le processus et non dans une intention de contrôle ou de distraction.

3.2.2.3.2. Protocole

Le protocole thérapeutique a évolué de nombreuses fois et la version actuelle correspond aux essais actuels de phase 3. Il s'agit d'un protocole randomisé, en double aveugle, étudiant l'efficacité et la sécurité de la psychothérapie assistée par MDMA contre la psychothérapie avec placebo sur des patients souffrants d'ESPT sévère.

Il se compose de 4 ou 5 étapes :

-La phase de criblage (*screening*) : cette phase va durer environ 4 semaines et peut aller jusqu'à 6 semaines. Elle correspond à la sélection des participants et des tests nécessaires à l'inclusion dans l'étude. Historique médical et historique des traitements seront examinés, et différents tests seront effectués (grossesse, drogue, électrocardiogramme, test diagnostic pour l'ESPT). Ces critères seront vérifiés par un chercheur indépendant. Enfin, si la participation à l'étude est validée, le patient revient pour une dernière visite d'engagement où tous les paramètres sont revus et si nécessaire les ISRS sont arrêtés (il existe différentes versions selon les protocoles, mais la dernière version du protocole demande l'arrêt des traitements afin d'éviter toute interaction pouvant influencer l'action de la MDMA, en particulier les ISRS).

-La phase préparatoire : cette phase va avoir une durée plus variable d'environ 6 semaines plus ou moins 5 semaines, car elle correspond à l'estompement de la médication et de la stabilisation du patient en plus de la phase d'information. Une première session préparatoire aura lieu une semaine après l'engagement et une deuxième en général 3 semaines plus tard. Si l'éviction des traitements le demande, des appels pourront être prévus entre les séances afin d'aider le patient. Une fois la molécule totalement estompée du patient (calculé par 5 demi-vies + 1 semaine), un chercheur indépendant établit le score du patient selon l'échelle CAPS-5 (*Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5*). Une semaine plus tard aura lieu la 3ème session préparatoire et la confirmation de l'engagement dans l'étude.

-La phase de traitement : cette phase va durer 12 (-3/+4) semaines et commence par la randomisation des groupes MDMA et placebo dans les 2 semaines de l'établissement du score CAPS-5 et 24 à 48h avant la première séance expérimentale. Cette randomisation sera suivie de la première phase expérimentale correspondant à la séance de psychothérapie assistée par MDMA (ou placebo selon le groupe) durant 8h avec une dose de 80mg de MDMA et une demi-dose de 40mg sauf contre-indication. Une fois la séance terminée, le patient dort sur place afin d'effectuer la première séance intégrative le lendemain matin, suivie de 4 appels de contrôle dans les 7 jours suivants. Une deuxième séance intégrative se déroule dans les deux semaines suivantes et une troisième se déroule dans les 3 à 5 semaines suivant la première session expérimentale et concluant la première phase expérimentale. Dans les 7 jours suivants la 3ème séance intégrative, la 2ème phase expérimentale commence avec la 2ème séance expérimentale et se poursuivra selon le même protocole à l'exception des doses de MDMA administrées (80 ou 120mg pour la dose initiale et 40 ou 60mg respectivement pour la dose de supplément). De même, dans les 7 jours suivant la fin de la 2ème phase expérimentale, la 3ème phase expérimentale aura lieu, toujours selon le même protocole que la 2ème.

-La phase de suivi et de fin d'étude : cette phase correspond à 4 semaines consécutives sans visites puis une visite finale visant à terminer l'étude. Elle a pour but de voir l'évolution rapportée par le patient et au travers d'une dernière évaluation par l'échelle CAPS-5, et des mesures de poids et de pression artérielle, et afin de tirer le bilan de l'étude avec le patient. La conclusion de l'étude se fait avec l'établissement d'un plan de sortie pour le patient mais également la proposition de participation à une étude de suivi au long terme.

-Si le patient accepte de participer au suivi au long terme, il reviendra 12 mois après la dernière séance expérimentale pour une unique séance de suivi.

3.2.2.3.2.1. Les séances préparatoires

Une fois la phase de criblage effectuée, la période préparatoire va permettre de recueillir les informations sur le patient et de commencer à établir l'alliance thérapeutique nécessaire au bon déroulement de la procédure tout en fournissant au thérapeute l'occasion d'adresser tous les questionnements et inquiétudes que le patient pourrait avoir. C'est également durant cette phase que le patient va se familiariser avec l'aspect logistique du protocole mais surtout avec l'approche thérapeutique qui va être utilisée dans le but de développer chez le patient le sentiment de sécurité et de confort nécessaire au bon déroulement de la psychothérapie assistée par MDMA.

La MDMA pouvant avoir de forts effets émotionnels ou physiques, la période préparatoire va donc servir à continuellement préparer le patient à cela et l'établissement d'un état d'esprit adapté et de l'alliance thérapeutique commencera par une discussion constante tout au long de la phase préparatoire mais également par la prise d'engagements spécifiques des thérapeutes et du patient allant dans ce sens. Le thérapeute s'engage à fournir un temps de préparation adéquat, assure son attention durant les sessions sous MDMA et le suivi complet après ces sessions. Le patient s'engage à compléter toutes les parties du protocole mais conserve le droit de retirer son consentement et de quitter l'étude à tout moment. Ensemble les thérapeutes et le patient discuteront la possibilité de contacts physiques durant les séances expérimentales et clarifient le rôle des thérapeutes au travers de la validation de la conduite qui sera jugée appropriée. Le patient doit comprendre que la vulnérabilité dont il pourra faire preuve ne sera en aucun cas exploitée afin d'assurer une participation pleine, sûre et confortable. Tout comportement sexuel entre patient et thérapeutes sera proscrit et le patient s'engage également à ne pas avoir de comportements pouvant le blesser, blesser les thérapeutes ou détruire du matériel. Le patient s'engage également à rester physiquement sur place pour la durée établie lors des sessions expérimentales, ceci comprenant également de passer la nuit sur place afin d'effectuer la séance d'intégration du lendemain matin, tout en acceptant que seul le thérapeute aura la responsabilité d'évaluer son état et la présence des effets de la MDMA afin de conclure les sessions. Les thérapeutes s'engagent à ne jamais laisser le patient seul lors des séances expérimentales même si un des deux thérapeutes peut occasionnellement s'absenter pour un bref moment. Enfin, les thérapeutes s'engagent à leur disponibilité pour le suivi du patient durant la semaine suivant la séance MDMA. Le patient et les thérapeutes s'engagent à avoir un contact téléphonique journalier durant cette période, les thérapeutes s'engageant notamment à être disponibles 24h sur 24 au besoin du patient pendant cette semaine.

La conduite des sessions préparatoires demandera donc aux thérapeutes d'effectuer toutes les tâches nécessaires afin de mettre le patient le plus à l'aise possible. Cela passera notamment par la description de tout ce qui peut être attendu lors des séances expérimentales mais également de son expérience dans le traitement de l'ESPT. Les

thérapeutes exploreront les attentes, motivations et craintes que peut avoir le patient en insistant toujours sur leur engagement à soutenir le processus interne de guérison par le patient. Il sera important que le patient intègre bien la dynamique du protocole et des effets de la MDMA dans l'optique de catalyser au maximum son expérience interne et d'avoir confiance en sa capacité de guérison. Le patient doit également comprendre que le processus de guérison pourra prendre un chemin que ni le patient ni les thérapeutes ne peuvent potentiellement anticiper de façon rationnelle, et que garder une curiosité et une ouverture d'esprit à tout ce qui peut lui arriver durant les sessions sous MDMA fera partie intégrante du processus de guérison. En ce sens, il sera encouragé à ne pas éluder les émotions négatives qui pourraient survenir lors des séances mais bel et bien à les accueillir, ces dernières faisant également pleinement partie du processus de guérison. Le thérapeute s'assurera que le patient ait bien conscience de la forte probabilité lors du processus thérapeutique de devoir revisiter son traumatisme et potentiellement les symptômes de son ESPT, tout en lui assurant qu'il sera présent pour lui apporter le soutien, la sécurité et les conseils nécessaires à cela.

Les séances préparatoires seront au nombre de trois et dureront en général 1h30, mais il est important de noter que chaque session expérimentale commencera également par une phase préparatoire afin d'assurer à nouveau le confort et la sécurité du patient. Tout au long du protocole et des trois sessions expérimentales, les thérapeutes adresseront donc conjointement avec le patient tous les questionnements ou craintes que le patient pourrait voir se développer au cours du protocole et établiront ou ajusteront ensemble diverses stratégies afin de s'assurer la pleine participation du patient ainsi que de réaffirmer la sensation de sécurité et de confiance nécessaire au bon déroulement des séances.

3.2.2.3.2.2. Les séances de psychothérapies assistées par MDMA

Le but général de la psychothérapie assistée par la MDMA est de réduire les symptômes de l'ESPT, améliorer le fonctionnement général du patient et sa qualité de vie en permettant au patient de déployer spontanément son expérience sans trajet préétabli. Ainsi, si les symptômes de l'ESPT restent la cible première du traitement et d'évaluation, le traitement des expériences traumatiques est une part essentielle de la psychothérapie, et la séance aura très probablement une portée au-delà du traumatisme, touchant d'autres aspects de la vie et de la psyché du patient. En ce sens, les thérapeutes auront la responsabilité de suivre et de faciliter l'expérience du patient en évitant de la diriger. Cela sera surtout accompli au travers du silence, de la présence empathique et de l'écoute mais également occasionnellement en guidant le patient si par exemple il se retrouve face à une émotion le bloquant ou qu'il éprouve des difficultés à appréhender et traiter certains éléments de son traumatisme, de ses souvenirs ou de ses pensées. Les thérapeutes auront donc principalement pour but d'aider le patient à travailler sur ses souvenirs traumatiques

afin d'arriver lui-même à une résolution, mais également à explorer et valider de nouvelles perspectives pour sa vie ou encore une vision renouvelée de ses attentes quant à l'appréciation des aspects positifs de la vie.

Au début de la séance, les thérapeutes commenceront toujours par revoir l'approche thérapeutique de la séance et discuter des expériences qui pourront se produire au cours de celle-ci. Ils adresseront également toutes questions ou inquiétudes que le patient peut avoir, ce qui a pour but de rassurer le patient mais également de déjà l'engager à se livrer et à produire une nouvelle opportunité de renforcer la confiance du patient dans son processus interne de guérison. Dans cette optique, les engagements pris lors de la phase préparatoire seront à nouveau discutés et renouvelés, et le patient sera encore une fois encouragé à laisser de côté les attentes qu'il pourrait avoir de la séance en restant ouvert à tout ce qui pourrait émerger, voyant toute expérience comme une opportunité allant dans le sens de la guérison.

Les thérapeutes rappelleront également au patient les effets attendus de la MDMA et leur cinétique, et comment cela sera utilisé dans un but thérapeutique. Lors de la prise de la MDMA, le patient prendra lui-même sa dose afin de symboliser la relation thérapeutique et le fait que le patient se voit offrir un outil qu'il choisit lui-même de prendre. Dans la dernière version du protocole, la prise d'une demi-dose supplémentaire 1h30 à 2h après la première est effectuée afin de potentialiser les effets et la durée de la session (sauf contre-indication). Une fois la prise effectuée, le patient sera guidé vers un état de relaxation qui peut notamment être aidé par une concentration sur sa respiration abdominale. Au bout d'en général 50 minutes après la prise (les premiers effets de la MDMA se produisant en général entre 30min et 1h), le patient est encouragé à s'allonger sur le futon et à l'utilisation du masque et du casque musical s'il est à l'aise avec cela et est invité à se relaxer avec la musique choisie pour la session. A partir de ce point, la séance consistera en une alternance de réflexions intérieures où le patient se concentre sur ses processus internes et d'interaction avec les thérapeutes.

La période d'effets aigus de la MDMA commence en général dans les 90 minutes suivant la prise et dure en général entre 1h et 3h. Cette durée sera augmentée par la prise de la demi-dose supplémentaire qui pourra alors dépasser les 6h. Dans ce protocole, la séance assistée par MDMA a donc une durée moyenne de 6 à 8h. 60 minutes après l'administration de la première dose, si le patient n'a pas encore communiqué, les thérapeutes vérifieront comment le patient va, afin de lui rappeler la présence des thérapeutes mais également de leur donner une idée de l'état intérieur du patient. Ils pourront alors inviter le patient à se reconcentrer sur ses processus internes ou à les partager avec les thérapeutes.

Avec la progression de la séance, le patient va normalement expérimenter un état d'esprit positif et un sentiment de confiance envers lui-même et envers les autres. Durant certaines sessions, ce virage se produit relativement tôt et fournira au patient l'opportunité

d'approcher l'émergence des souvenirs traumatiques et des émotions négatives avec une plus grande sensation de force et de sécurité. A l'inverse, durant d'autres sessions, le patient pourra être confronté à son traumatisme avant que ce virage ait lieu, et dans ce cas le virage pourra se produire plus tard dans la séance voire sur les séances suivantes et contribuera à un sentiment de résolution et guérison voire à un changement de perspective à propos du monde. Il est relativement commun que le patient fasse des liens spontanés entre son ressenti par rapport à un évènement traumatique spécifique et des expériences de son enfance, arrivant souvent à une perception de comment ses expériences passées peuvent l'avoir rendu plus vulnérable à être traumatisé plus tard, ou comment elles ont pu affecter sa réponse à un traumatisme.

Avec une plus grande acceptation de soi et une autocritique diminuée, le patient va gagner en clarté et en confiance en soi mais va également développer une nouvelle relation, plus calme, curieuse et moins basée sur la peur, avec la découverte et l'exploration de ses souvenirs, pensées et sentiments. Ce sentiment de calme intérieur et non plus d'hypervigilance face à la confrontation aux éléments du traumatisme doit permettre au patient d'examiner ses souvenirs et ses pensées plus minutieusement et plus objectivement tout en permettant à de fortes émotions d'apparaître. Ce sentiment de sécurité conjugué à la facilitation du rappel permettra une exploration plus profonde des événements reliés au traumatisme et de leurs effets sur les différents aspects de la vie du patient.

De même, le patient ressentant une plus grande sensation de proximité et de confiance envers les autres, pourra ressentir une plus grande empathie et un pardon envers lui et les autres qui idéalement permettront au patient de pouvoir s'accorder de la valeur, malgré la honte ou la souffrance provoquées par les événements traumatiques. Cela pourra également permettre de développer une plus grande confiance envers les thérapeutes et rendre plus facile le partage de l'expérience intérieure. De même, le patient aura plus de chance d'être plus réceptif aux suggestions visant à améliorer l'expérience thérapeutique ou à l'aider à rester engagé sur un élément particulier durant la séance (comme une émotion négative ou un souvenir négatif).

Les thérapeutes devront donc essayer d'équilibrer l'encouragement du patient à se concentrer sur ses processus internes et les phases d'échanges. De nombreuses dynamiques peuvent influencer cela et l'expérience et la capacité des thérapeutes à juger de l'attitude adéquate à appliquer seront primordiales pour s'adapter à ce que vit et ressent le patient. Il est important de noter que si le patient semble résister à une suggestion, il est souvent préférable d'accepter cette résistance et suivre la direction qu'il prend dans son cheminement. L'exception à cela sera si la résistance du patient semble traduire l'évitement répété de quelque chose, auquel cas le thérapeute pourra choisir de l'adresser directement, mais se devra de le faire de la façon la plus douce possible, sous forme d'exploration collaborative et en gardant à l'esprit que cet évitement traduit sûrement un processus de défense.

Durant la séance, le patient peut vivre de fortes émotions négatives, notamment le sentiment de perte de contrôle. Si le thérapeute voit que ces émotions interfèrent avec la capacité du patient à rester concentré sur son expérience intérieure, il peut intervenir en encourageant le patient à rester au contact de ses émotions, même négatives. Il peut lui rappeler que dans ce contexte, en plus d'être en sécurité, il est bénéfique de ressentir cette peur de perte de contrôle et de relâcher la nécessité de contrôle qu'elle traduit. Ne perdant pas vraiment le contrôle ou n'étant pas vraiment en danger, le patient sera donc encouragé à abandonner le contrôle, à expérimenter totalement, et à partager ses émotions et ses ressentis. Le thérapeute pourra l'aider à cela au travers de différentes interventions (technique de respiration, rappel de la sécurité et du soutien qui lui sont fournis, expression verbale ou encore contact physique comme le fait de tenir la main du patient). Ainsi, les thérapeutes vont permettre au patient de rester au contact de ses fortes émotions plutôt que de les éviter ou de tenter de les supprimer, lui rappelant que cela fait partie du cheminement normal de la guérison et permettant de s'ouvrir à un territoire intérieur dont le patient avait au préalable peur ou était incapable de l'affronter.

Lorsque les effets de la MDMA se dissipent, les thérapeutes peuvent commencer à parler plus en profondeur avec le patient de ce qu'il a vécu durant la séance, notamment en demandant au patient s'il a envie de revenir sur son état émotionnel ou psychosomatique. Les thérapeutes encourageront le patient à réfléchir sur ce qu'il vient de vivre et/ou de découvrir et à en accepter la validité. Si le patient exprime des regrets ou un jugement négatif sur ce qui s'est passé durant la séance, les thérapeutes l'aideront à normaliser son ressenti et le rassureront.

Vers la fin de la séance, les thérapeutes établiront un jugement clinique sur la stabilité du patient et la disparition des effets de la MDMA, se basant sur des mesures physiologiques (température corporelle, pression artérielle et rythme cardiaque) ainsi que sur son état mental et tout problème rapporté par le patient. Si le patient rapporte une détresse émotionnelle, diverses interventions pourront être engagées afin de l'aider à exprimer ses sentiments et de l'aider comprendre l'importance de ces émotions dans le processus de guérison. Les thérapeutes ne quitteront la clinique et termineront la session que lorsqu'ils seront sûrs que le patient est médicalement et émotionnellement stable et que les effets de la MDMA ont disparu.

Le patient devra être informé que même si les effets de la MDMA ont disparu, les effets de la session sous MDMA continuent de se dévoiler sur les heures voire jours qui suivent la séance, et le patient sera notamment encouragé à continuer à explorer et exprimer son expérience, notamment au travers de l'écriture ou d'une activité artistique. Il sera également encouragé à faire attention et à retranscrire par écrit les rêves dont il se rappelle dans les jours suivant la session.

Une fois la session terminée, le patient passera le reste de la soirée et la nuit sur place, dans une salle privée. Le patient sera monitoré tout au long de la soirée et de la nuit

par une personne entraînée qui en général restera dans une pièce annexe. Le rôle de cet accompagnant sera principalement de surveiller l'état physique et psychologique du patient, mais il pourra également servir de soutien toujours sur le principe de l'écoute empathique si le patient en exprime le besoin. Le patient pourra choisir de passer du temps en extérieur durant cette période, et sera dans ce cas toujours accompagné de son accompagnant. Mais le patient sera quand même encouragé à utiliser sa soirée et sa nuit pour se reposer, réfléchir et intégrer l'expérience qu'il vient de vivre dans un environnement calme.

Enfin même si la psychothérapie assistée par MDMA emmène souvent à une amélioration voire une résolution des insomnies secondaires à l'ESPT, il est assez commun que les effets résiduels de la MDMA provoquent des difficultés à s'endormir pour le patient la nuit suivant la séance. En ce cas, et si le patient le désire, il pourra lui être prescrit une molécule sédatrice ou hypnotique en l'absence de toute contre-indication par un médecin responsable.

En l'absence de complications psychologiques ou médicales, ou de décision contraire des thérapeutes, le patient effectuera deux autres psychothérapies assistées par MDMA dans ce protocole. Un cycle complet représentant une séance expérimentale suivi de trois séances d'intégration, le tout durant en général 4 semaines, le patient effectuera donc deux cycles supplémentaires après le premier. Les deux séances expérimentales suivantes se dérouleront selon les mêmes principes et protocoles et comporteront les mêmes phases préparatoires en début de séance. Les différences notables des séances suivantes par rapport à la première seront principalement que le renforcement de l'alliance thérapeutique pourra faciliter une exploration encore plus en profondeur de la part du patient. Selon son jugement, le thérapeute pourra à nouveau laisser le patient dévoiler son cheminement intérieur mais il pourra également choisir d'explorer ce qui a été expérimenté par le patient lors des séances précédentes. Enfin, si les thérapeutes en accord avec le patient le pensent souhaitable, et afin de potentialiser un peu plus les sessions suivantes, les doses et demi-doses de MDMA prises par le patient pourront être augmentées à respectivement 120mg et 60mg.

3.2.2.3.2.3. Les séances d'intégration

Si le but de la psychothérapie assistée par MDMA est d'éliminer les symptômes de l'ESPT et d'atteindre une amélioration du bien-être et du fonctionnement du patient dans sa vie de tous les jours, l'accomplissement de cette tâche s'étend bien au-delà de ces séances et notamment au travers de la phase d'intégration. Cette phase aura pour but de faciliter le traitement émotionnel continu du patient et d'aborder toute difficulté qui pourrait survenir, tout en aidant le patient à appliquer les bénéfices des sessions assistées par MDMA à sa vie quotidienne. Le thérapeute aidera donc le patient à transférer tous les aspects

thérapeutiques de son expérience dans une nouvelle relation du patient avec lui-même, les autres et son traumatisme. Ces séances seront au nombre de trois, suivront la session assistée par MDMA afin de compléter le cycle, la première ayant lieu le lendemain matin et les suivantes prenant en général place sur les deux semaines suivantes, à raison d'une session intégrative par semaine, chacune de ces séances durant en moyenne 90 minutes.

Chacune de ces séances se dérouleront de façon similaire, mais il est important de noter qu'à la suite de la première séance intégrative, le thérapeute et le patient auront au minimum un contact téléphonique par jour durant 4 jours, et ces contacts peuvent durer sur toute la semaine menant à la deuxième séance d'intégration afin de s'assurer du bien-être du patient, de même que pour permettre si nécessaire d'assouvir un besoin de contact avec le thérapeute. En plus de ces appels planifiés, le thérapeute sera également disponible 24h sur 24 si le patient ressent le besoin de le contacter à nouveau par téléphone.

Durant ces séances d'intégration, le thérapeute prendra une position de soutien et de validation de l'expérience qu'a vécu le patient et aideront le patient à explorer et développer plus en profondeur les nouvelles perceptions de son traumatisme, les nouvelles perspectives de sa vie et de ses relations, les changements dans sa relation avec ses émotions ou encore l'élimination de ses anciens schémas de pensée et comportements devenus obsolètes. Ensemble, thérapeute et patient discuteront du sens que contient l'expérience du patient et de comment ce sens se manifestera dans son quotidien. Si pour cela les thérapeutes pourront proposer leur point de vue ou leur interprétation, cela sera réduit au minimum, et le patient sera encouragé à juger de lui-même les commentaires des thérapeutes et évaluer l'utilité de leur application dans sa vie quotidienne.

Les thérapeutes encourageront le patient à prendre du temps dans sa vie quotidienne afin de réfléchir sur son expérience pour pouvoir transférer les éléments importants apparus dans ce contexte extraordinaire de conscience vers son état ordinaire de conscience. Le thérapeute suggèrera de nombreux moyens d'arriver à cela parmi lesquels on peut citer l'écoute de la musique de la session ou de ses enregistrements, l'activité physique, l'activité créatrice ou artistique ou encore de passer du temps dans la nature. Ces activités doivent également permettre la restructuration du patient à partir de sa propre réflexion, de son traitement actuel, de ses émotions et de son exploration interne continue.

Chaque séance d'intégration devra commencer en invitant le patient à parler de tout ce qu'il peut avoir à l'esprit afin de s'assurer que ce soit bien l'expérience du patient qui guide le déroulement de la séance. Après avoir laissé un temps suffisant à la discussion ouverte, le thérapeute pourra diriger la discussion vers ce qu'il jugera potentiellement utile. Le thérapeute facilitera un dialogue actif et cherchera à accomplir plusieurs tâches telles que :

- s'enquérir de comment le patient a toléré la psychothérapie assistée par MDMA et de discuter de son contenu et de la réponse émotionnelle, physique et intellectuelle résultante, comprenant également ses effets sur les symptômes de l'ESPT

- s'assurer que le patient comprenne que l'expérience catalysée par la MDMA va se poursuivre sur des jours voire des semaines et que cela arrivera souvent sous forme de vagues pouvant être positives ou négatives et qu'il comprenne qu'il sera préparé à cela
- adresser toute détresse émotionnelle ou dilemme cognitif qui pourraient survenir
- travailler sur les problèmes relationnels du patient et développer des outils permettant des connections saines avec autrui
- valider les expériences et introspections apparues lors de la séance et aider le patient à s'y reconnecter et à continuer à en bénéficier
- encourager le patient à rester connecté à son soutien social mais également à être préparé à la possibilité que certaines personnes ne comprendront pas la profondeur de son expérience. Pour cette raison, le patient devra être capable de discriminer avec qui il peut ou ne peut pas échanger sur certains sujets sensibles
- discuter le plus souvent possible et renforcer la conduite des activités discutées plus haut afin d'obtenir du temps pour une attention de qualité suffisante au processus de guérison.

Les séances de psychothérapies assistées par MDMA et les sessions d'intégration serviront de point de départ à l'amélioration du répertoire émotionnel et comportemental que le patient utilisera en réponse à ce que pourra déclencher son traumatisme et les symptômes de l'ESPT qui pourraient persister. Un des défis de la phase d'intégration sera que durant les processus de guérison, certains symptômes peuvent temporairement augmenter et il est donc important d'anticiper et de préparer le patient à cette éventualité.

Lorsque le protocole se rapproche de sa fin, les thérapeutes et le patient discuteront des préoccupations que le patient pourrait avoir face à la fin des séances intégratives et le fait de ne plus rencontrer les thérapeutes. Ils discuteront ainsi du réseau social de soutien du patient et de l'importance pour le patient de continuer à pratiquer ses activités introspectives. Les patients étant suivis par un thérapeute en dehors du cadre de l'étude seront encouragés à parler avec celui-ci de la fin imminente de l'étude et pour ceux ne l'étant pas, les thérapeutes pourront leur fournir la référence d'un thérapeute afin qu'ils puissent le contacter une fois l'étude terminée. Les thérapeutes partageront également leurs perspectives sur les changements, accomplissements et les buts atteints par les patients tout au long de l'étude.

3.2.2.3.3. Résultats

Les psychothérapies assistées par MDMA pour l'ESPT sont donc actuellement en phase 3 des essais cliniques avec pour objectif une autorisation par la FDA et l'European Medicine Agency (EMA) en 2021, ce qui ferait du MDMA un médicament à part entière

(129). Dans ce cadre, la première étude clinique contrôlée remonte à 2010 et semblait déjà démontrer des résultats intéressants, puisque 83% des membres du groupe ayant suivi les sessions assistées par MDMA ne satisfaisaient plus aux critères diagnostiques de l'ESPT à 2 et 12 mois après l'étude, contre 25% du groupe placebo (130). Cette étude ne présentait également pas d'effets secondaires indésirables de la MDMA ni à court terme, ni à long terme, et démontrait que même sans dose supplémentaire de MDMA, la rémission et les effets bénéfiques de la thérapie se maintenaient dans le temps (131).

Dans les années qui suivirent, la MAPS finança plusieurs études à travers le monde au travers d'essais cliniques de phase 2, portant sur plusieurs types de population notamment les victimes de traumatismes sexuels ou les victimes de traumatismes liés à la guerre (132,133). Si l'accumulation des études et des résultats ont permis le passage en phase 3 des essais cliniques, il reste important de noter que la plupart de ces études portaient sur des petits échantillons, empêchant d'émettre un jugement définitif avant la fin de la phase 3. Le nombre conséquent d'études réalisées permet cependant de présenter un certain nombre de résultats qui tendent à démontrer que la psychothérapie assistée par MDMA présente un bénéfice certain dans le traitement de l'ESPT et notamment dans le cadre de l'ESPT chronique chez les patients réfractaires aux formes de traitement actuels (124,134,135).

Il est important de noter que les études portant sur la psychothérapie assistée par MDMA mises en place par la MAPS concernent des patients souffrants d'ESPT chronique, n'ayant pas répondu à au moins une première ligne de traitement. De plus, la majorité d'entre eux présentaient de nombreuses comorbidités, même si certains, souffrant de troubles psychiatriques spécifiques comme la schizophrénie, n'ont pas été inclus dans les études.

La réduction des symptômes de l'ESPT reste le critère majeur d'évaluation d'efficacité et est retranscrit par l'évolution du score au CAPS ou la Severity of Symptoms Scale for PTSD (SSSPTSD). Une méta-étude réalisée en 2019 permet d'évaluer ce critère avec une certaine robustesse (136). Portant sur une période allant de 2004 à 2017, cette étude associe la psychothérapie assistée par MDMA à un fort taux de réponse au traitement, puisque 72% des patients du groupe MDMA présentaient une réponse clinique, contre 19% pour le groupe de contrôle et le rapport de taux (ou rate ratio, RR) était significativement supérieur pour le groupe MDMA en comparaison au groupe contrôle. Cette efficacité de la psychothérapie semble également se confirmer sur le critère de la rémission puisque le RR est une nouvelle fois significativement supérieur en comparaison au groupe contrôle. La différence de score évaluant les symptômes avant et après la participation complète au protocole traduit également une réduction significative de leur nombre et de leur intensité. Enfin la prise en compte des études de suivi a montré que ces résultats se maintenaient dans le temps, le suivi le plus long étant réalisé 74 mois après la fin du protocole. Ces résultats semblent ainsi indiquer que la psychothérapie assistée par MDMA serait un traitement durable de l'ESPT.

Si la réduction des symptômes ou la rémission restent les critères majeurs de l'étude, la psychothérapie assistée par MDMA aspire à réaliser plus que cela, notamment une amélioration du bien-être général et du fonctionnement des patients. En ce sens, les études semblent également démontrer des résultats très positifs (131,134). Les patients rapportent une amélioration significative de leur bien-être général (allant jusqu'à 89% des patients), de même qu'une plus grande compréhension et une meilleure conscience d'eux-mêmes et de leur vécu. La majorité des patients déclare également avoir de meilleures relations et une hausse de leurs capacités sociales après l'étude, ainsi qu'une meilleure capacité à sentir et comprendre leurs émotions.

L'évitement est un symptôme majeur de l'ESPT, particulièrement quand celui-ci devient chronique. La très grande majorité des patients, voire la totalité selon les études, rapportait pouvoir participer à plus d'activités après l'étude, particulièrement des activités qu'ils jugeaient saines ou récompensantes, et ce quel que soit le degré d'amélioration des symptômes qu'ils présentaient.

Un critère important des patients inclus dans ces études traduit la chronicité de leur condition à savoir l'échec des traitements entrepris au préalable, qu'ils soient psychothérapeutiques ou pharmacologiques. Ceci se traduit souvent par une récalcitrance à entreprendre un nouveau traitement, malgré la souffrance qu'ils ressentent. Il est donc important de noter que la majorité des patients considérés dans ces études, en plus de rapporter une diminution du nombre de traitements qu'ils prennent et une baisse des abus de substances au sens large, déclarent que leur participation à la psychothérapie assistée par MDMA les a faits se sentir plus ouverts à l'exploration de nouvelles modalités de traitement à l'avenir.

Ainsi si plus de recherches sont encore nécessaires afin d'établir un avis définitif sur la psychothérapie assistée par MDMA dans le cadre de l'ESPT chronique, les résultats apportés par les études au cours du temps semblent bel et bien en faire une véritable perspective d'avenir afin d'aider les patients ne répondant pas aux stratégies thérapeutiques actuelles. De même, si la MDMA a encore du chemin à parcourir avant d'être reconnue comme un médicament à part entière, l'évolution du traitement qui en est fait par les autorités dans le cadre thérapeutique traduite par la multiplication des études au cours des dernières années est sûrement une des plus grande preuves de l'avenir de cette molécule dans cette pathologie.

4. Conclusion

L'histoire de l'humanité avec le traumatisme et l'ESPT remonte sans aucun doute à la nuit des temps. Si sur cette échelle, la reconnaissance et l'identification de l'ESPT comme pathologie à part entière est relativement récente, de nombreux progrès ont été effectués depuis, que l'on considère l'image que l'ESPT véhicule, ses sources biologiques et psychologiques ou bien les moyens de le traiter.

Cependant, de par le nombre de personnes qu'il touche à travers le monde, la chronicité et les comorbidités qui le caractérisent, le handicap qu'il provoque dans la vie quotidienne et le fort taux de patients ne répondant pas aux stratégies thérapeutiques actuelles, l'ESPT reste actuellement un véritable enjeu de santé publique. Si l'évolution continue des connaissances scientifiques et la mise en place de nouvelles recherches sont nécessaires à la progression de la connaissance et de la gestion de cette pathologie, les nouvelles stratégies thérapeutiques présentées ici semblent déjà apporter un exemple de l'avenir de cette pathologie et devraient rappeler à chacun l'importance de toujours conserver un regard ouvert, scientifique et objectif dans l'intérêt du patient.

Bibliographie

1. Organisation Mondiale de la Santé. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10e révision Version:2016 f43-1 [Internet]. [cité 20 sept 2018]. Disponible sur: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/F43.1>
2. Guide pour les personnes qui ont vécu un événement traumatique [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/seav/psy_blesses.pdf
3. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, éditeurs. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
4. Friedman MJ, Keane TM, Resick PA. Handbook of PTSD, Second Edition: Science and Practice. Guilford Publications; 2014. 39-40 p.
5. Figley CR. Trauma And Its Wake. Routledge; 2013. 485 p.
6. History of PTSD in Veterans: Civil War to DSM-5 - PTSD: National Center for PTSD [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: https://www.ptsd.va.gov/understand/what/history_ptsd.asp
7. Kamienski L. Les drogues et la guerre: de l'Antiquité à nos jours. 2017. 162 p.
8. Gabriel RA. No More Heroes: Madness and Psychiatry In War. Farrar, Straus and Giroux; 1988. 58 p.
9. Figley CR. Encyclopedia of Trauma: An Interdisciplinary Guide. SAGE Publications; 2012. 624 p.
10. Weisaeth L, Eitinger L. Research on PTSD and other post-traumatic reactions: European literature: (572142010-002) [Internet]. American Psychological Association; 1991 [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: <http://doi.apa.org/get-pe-doi.cfm?doi=10.1037/e572142010-002>
11. Linden SC, Hess V, Jones E. The neurological manifestations of trauma: lessons from World War I. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1 avr 2012;262(3):253-64.
12. Henn F, Sartorius N, Helmchen H, Lauter H. Contemporary Psychiatry. Springer Science & Business Media; 2013. 40 p.
13. Kolk BA van der, McFarlane AC, Weisaeth L, éditeurs. Traumatic Stress: The Effects of Overwhelming Experience on Mind, Body, and Society. 1 édition. New York: The Guilford Press; 2006. 596 p.

14. DSM-II.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.madinamerica.com/wp-content/uploads/2015/08/DSM-II.pdf>
15. Kolk BA van der, McFarlane AC, Weisaeth L. Traumatic Stress: The Effects of Overwhelming Experience on Mind, Body, and Society. Guilford Press; 1996. 709 p.
16. Pichot P. [DSM-III: the 3d edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders from the American Psychiatric Association]. Rev Neurol (Paris). 1986;142(5):489-99.
17. Pichot P. [DSM-III-R: Revision of the 3d edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders from the American Psychiatric Association]. Rev Neurol (Paris). 1987;142(5):489-99.
18. Rapport esemed [Internet]. [cité 27 sept 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/ph_projects/2004/action1/docs/action1_2004_frep_04_en.pdf
19. Vaiva G, Jehel L, Cottencin O, Ducrocq F, Duchet C, Omnes C, et al. [Prevalence of trauma-related disorders in the French WHO study: Santé mentale en population générale (SMPG)]. Encephale. déc 2008;34(6):577-83.
20. Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, Hughes M, Nelson CB. Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey. Arch Gen Psychiatry. déc 1995;52(12):1048-60.
21. Gupta MA. Review of somatic symptoms in post-traumatic stress disorder. Int Rev Psychiatry. févr 2013;25(1):86-99.
22. Darves-Bornoz J-M, Alonso J, de Girolamo G, Graaf R de, Haro J-M, Kovess-Masfety V, et al. Main traumatic events in Europe: PTSD in the European study of the epidemiology of mental disorders survey. Journal of Traumatic Stress. oct 2008;21(5):455-62.
23. Husky MM, Lépine J-P, Gasquet I, Kovess-Masfety V. Exposure to Traumatic Events and Posttraumatic Stress Disorder in France: Results From the WMH Survey. J Trauma Stress. août 2015;28(4):275-82.
24. Burri A, Maercker A. Differences in prevalence rates of PTSD in various European countries explained by war exposure, other trauma and cultural value orientation. BMC Research Notes. 28 juin 2014;7(1):407.
25. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry. juin 2005;62(6):593-602.
26. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, Severity, and Comorbidity of Twelve-month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). Arch Gen Psychiatry. juin 2005;62(6):617-27.

27. [guide_medecin_troubles_anxieux.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf) [Internet]. [cité 4 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf
28. Les psychothérapies comportementales et cognitives - 5th Edition [Internet]. [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/books/les-psychotherapies-comportementales-et-cognitives/9782294708145>
29. Bisson JI, Roberts NP, Andrew M, Cooper R, Lewis C. Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2013 [cité 15 oct 2019];(12). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003388.pub4/full>
30. Conditionnement, apprentissage et comportement humain [Internet]. 2019 [cité 6 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.dunod.com/sciences-humaines-et-sociales/conditionnement-apprentissage-et-comportement-humain>
31. Robert J-D. Ovide Fontaine, Introduction aux thérapies comportementales (Behavior therapies) . Historique. Bases théoriques. Pratique. Revue Philosophique de Louvain. 1981;79(44):598-598.
32. boone tim, reilly anthony j., Sashkin M. SOCIAL LEARNING THEORY Albert Bandura Englewood Cliffs, N.J.: Prentice-Hall, 1977. 247 pp., paperbound. Group & Organization Studies. 1 sept 1977;2(3):384-5.
33. Wilson K, Kotsou I, Heeren A, André C. Pleine conscience et acceptation : Les thérapies de la troisième vague. Première Édition. Bruxelles: De Boeck; 2015. 352 p.
34. Pavlov IP, Le Ny J-F. Réflexes conditionnels et inhibitions. Gonthier Paris; 1963.
35. Ledoux J. The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life. unknown edition. New York, NY: Simon & Schuster; 1998. 384 p.
36. Skinner BF. L'Analyse expérimentale du comportement. Un essai théorique. [Contingencies of reinforcement: A theoretical analysis. Bruxelles: C. Dessart; 1971.
37. Marks IM. Fears, phobias, and rituals: Panic, anxiety, and their disorders. New York, NY, US: Oxford University Press; 1987. xvii, 682. (Fears, phobias, and rituals: Panic, anxiety, and their disorders).
38. Wolpe J. The Practice of Behavior Therapy. Subsequent edition. Allyn & Bacon; 1991. 421 p.
39. Seligman MEP. Helplessness : on depression, development, and death /. W.H. Freeman; 1975.
40. Beck AT. Cognitive Therapy of Depression. Guilford Press; 1979. 442 p.
41. Alford BA, Beck AT. The integrative power of cognitive therapy. New York, NY, US: Guilford Press; 1997. x, 197. (The integrative power of cognitive therapy).

42. Cottraux J. Les thérapies cognitives: Comment agir sur nos pensées et nos émotions ? Retz; 2011. 293 p.
43. Cottraux J, Blackburn IM. Psychothérapies cognitives des troubles de la personnalité. 2e édition revue et augmentée. Paris: Elsevier Masson; 2006. 320 p.
44. Cottraux J. Thérapie cognitive et émotions: La troisième vague. 2e édition. Elsevier Masson; 2014. 224 p.
45. Hayes SC, Strosahl KD, Wilson KG. Acceptance and Commitment Therapy, Second Edition: The Process and Practice of Mindful Change. Second edition. The Guilford Press; 2016. 402 p.
46. Young JE, Klosko JS, Weishaar ME, Cottraux J, Pascal B. La thérapie des schémas : Approche cognitive des troubles de la personnalité. Québec: De Boeck; 2015. 564 p.
47. Seligman MEP, Steen TA, Park N, Peterson C. Positive psychology progress: empirical validation of interventions. *Am Psychol.* août 2005;60(5):410-21.
48. Les effets de la mindfulness et des interventions psychologiques basées sur la pleine conscience - EM|consulte [Internet]. [cité 16 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/727362>
49. Weinstein N, Brown K, Ryan R. A multi-method examination of the effects of mindfulness on stress attribution, coping, and emotional well-being. *Journal of Research in Personality.* 1 juin 2009;43:374-85.
50. Etten MV, Taylor S. Comparative efficacy of treatments for post-traumatic stress disorder: a meta-analysis [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 1998 [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK67406/>
51. Watts BV, Schnurr PP, Mayo L, Young-Xu Y, Weeks WB, Friedman MJ. Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry.* juin 2013;74(6):e541-550.
52. Marx C. L'EMDR : L'histoire, la méthode et les techniques pour se libérer de ses traumatismes et dépasser ses blocages. 1^{re} éd. Paris: Eyrolles; 2013. 184 p.
53. Shapiro F. Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR): Basic Principles, Protocols, and Procedures. Guilford Publications; 1995. 472 p.
54. Shapiro F. Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR) Therapy, Third Edition: Basic Principles, Protocols, and Procedures. Guilford Publications; 2017. 593 p.
55. Shapiro F, éditeur. Emdr As an Integrative Psychotherapy Approach: Experts of Diverse Orientations Explore the Paradigm Prism. 1 edition. Washington, DC: Amer Psychological Assn; 2002. 441 p.
56. Davidson PR, Parker KC. Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): a meta-analysis. *J Consult Clin Psychol.* avr 2001;69(2):305-16.

57. Khan AM, Dar S, Ahmed R, Bachu R, Adnan M, Kotapati VP. Cognitive Behavioral Therapy versus Eye Movement Desensitization and Reprocessing in Patients with Post-traumatic Stress Disorder: Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Cureus*. 4 sept 2018;10(9):e3250.
58. Lynn SJ, Green JP, Kirsch I, Capafons A, Lilienfeld SO, Laurence J-R, et al. Grounding Hypnosis in Science: The « New » APA Division 30 Definition of Hypnosis as a Step Backward. *Am J Clin Hypn*. avr 2015;57(4):390-401.
59. Gauld A. A history of hypnotism. New York, NY, US: Cambridge University Press; 1992. xvii, 738. (A history of hypnotism).
60. Lynn SJ, Cardeña E. Hypnosis and the treatment of posttraumatic conditions: an evidence-based approach. *Int J Clin Exp Hypn*. avr 2007;55(2):167-88.
61. Abramowitz EG, Bonne O. [Use of hypnosis in the treatment of combat post traumatic stress disorder (PTSD)]. *Harefuah*. août 2013;152(8):490-3, 497.
62. Jensen MP, Patterson DR. Hypnotic approaches for chronic pain management: clinical implications of recent research findings. *Am Psychol*. mars 2014;69(2):167-77.
63. Salem G, Bonvin É. Soigner par l'hypnose. 5e édition. Issy-les-Moulineaux France: Elsevier Masson; 2012. 352 p.
64. Rotaru T-Ştefan, Rusu A. A Meta-Analysis for the Efficacy of Hypnotherapy in Alleviating PTSD Symptoms. *Int J Clin Exp Hypn*. 2016;64(1):116-36.
65. Consensus statement update on posttraumatic stress disorder from the international consensus group on depression and anxiety. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14728098>
66. Psychotraumatismes : prise en charge et traitements - broché - Guillaume Vaiva, François Lebigot, Michel Goudemand, François Ducrocq, G. Vaiva, F. Ducrocq - Achat Livre | fnac [Internet]. [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <https://livre.fnac.com/a1644098/Guillaume-Vaiva-Psychotraumatismes-prise-en-charge-et-traitements>
67. Davidson JRT. Treatment of posttraumatic stress disorder: the impact of paroxetine. *Psychopharmacol Bull*. 2003;37 Suppl 1:76-88.
68. Kucukalić A, Bravo-Mehmedbasić A, Dzubur-Kulenović A. Paroxetine in the treatment of post traumatic stress disorder: our experiences. *Bosn J Basic Med Sci*. févr 2008;8(1):76-9.
69. Hoskins M, Pearce J, Bethell A, Dankova L, Barbui C, Tol WA, et al. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. févr 2015;206(2):93-100.

70. Tomas M. Treatment of sleep disturbances in post-traumatic stress disorder. *Mental Health Clinician*. 1 mars 2014;4(2):91-7.
71. Schoenfeld FB, Deviva JC, Manber R. Treatment of sleep disturbances in posttraumatic stress disorder: a review. *J Rehabil Res Dev*. 2012;49(5):729-52.
72. Dierks MR, Jordan JK, Sheehan AH. Prazosin Treatment of Nightmares Related to Posttraumatic Stress Disorder. *Ann Pharmacother*. 1 juin 2007;41(6):1013-7.
73. Calandra M. Intérêt de la Prazosine comme traitement adjuvant dans les troubles du sommeil liés à un état de stress post traumatique. :83.
74. Hamner MB, Robert S. Emerging roles for atypical antipsychotics in chronic post-traumatic stress disorder. *Expert Rev Neurother*. mars 2005;5(2):267-75.
75. Ahearn EP, Juergens T, Cordes T, Becker T, Krahn D. A review of atypical antipsychotic medications for posttraumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. juill 2011;26(4):193-200.
76. Britnell SR, Jackson AD, Brown JN, Capehart BP. Aripiprazole for Post-traumatic Stress Disorder: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol*. déc 2017;40(6):273-8.
77. Bremner JD, Southwick SM, Charney DS. The neurobiology of posttraumatic stress disorder: An integration of animal and human research. In: *Posttraumatic stress disorder: A comprehensive text*. Needham Heights, MA, US: Allyn & Bacon; 1999. p. 103-43.
78. Vermetten E, Bremner JD. Circuits and systems in stress. II. Applications to neurobiology and treatment in posttraumatic stress disorder. *Depression and Anxiety*. 2002;16(1):14-38.
79. Wang C, Rapp P, Darmon D, Trongnetrpunya A, Costanzo ME, Nathan DE, et al. Utility of P300 ERP in monitoring post-trauma mental health: A longitudinal study in military personnel returning from combat deployment. *J Psychiatr Res*. 2018;101:5-13.
80. Morgan CA, Grillon C. Abnormal mismatch negativity in women with sexual assault-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1 avr 1999;45(7):827-32.
81. Trenerry MR, Jack CR, Cascino GD, Sharbrough FW, So EL. Bilateral magnetic resonance imaging-determined hippocampal atrophy and verbal memory before and after temporal lobectomy. *Epilepsia*. juin 1996;37(6):526-33.
82. Sapolsky RM. Atrophy of the hippocampus in posttraumatic stress disorder: how and when? *Hippocampus*. 2001;11(2):90-1.
83. Bremner JD, Narayan M, Staib LH, Southwick SM, McGlashan T, Charney DS. Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. nov 1999;156(11):1787-95.

84. Liberzon I, Taylor SF, Amdur R, Jung TD, Chamberlain KR, Minoshima S, et al. Brain activation in PTSD in response to trauma-related stimuli. *Biol Psychiatry*. 1 avr 1999;45(7):817-26.
85. Stephens MAC, Wand G. Stress and the HPA Axis. *Alcohol Res*. 2012;34(4):468-83.
86. Kosten TR, Wahby V, Giller E, Mason J. The dexamethasone suppression test and thyrotropin-releasing hormone stimulation test in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 15 oct 1990;28(8):657-64.
87. McEwen BS, Gould EA, Sakai RR. The vulnerability of the hippocampus to protective and destructive effects of glucocorticoids in relation to stress. *Br J Psychiatry Suppl*. févr 1992;(15):18-23.
88. Wang S, Mason J, Southwick S, Johnson D, Lubin H, Charney D. Relationships between thyroid hormones and symptoms in combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychosom Med*. août 1995;57(4):398-402.
89. Southwick SM, Morgan CA, Charney DS, High JR. Yohimbine use in a natural setting: effects on posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1 août 1999;46(3):442-4.
90. Hendrickson RC, Raskind MA. Noradrenergic dysregulation in the pathophysiology of PTSD. *Exp Neurol*. oct 2016;284(Pt B):181-95.
91. Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, Shin LM, Orr SP, Gilbertson MW, et al. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci*. nov 2012;13(11):769-87.
92. Popoli M, Yan Z, McEwen BS, Sanacora G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci*. 30 nov 2011;13(1):22-37.
93. Pessoa L. On the relationship between emotion and cognition. *Nat Rev Neurosci*. févr 2008;9(2):148-58.
94. Averill LA, Purohit P, Averill CL, Boesl MA, Krystal JH, Abdallah CG. Glutamate dysregulation and glutamatergic therapeutics for PTSD: Evidence from human studies. *Neurosci Lett*. 10 2017;649:147-55.
95. Carhart-Harris RL, Nutt DJ. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2017;31(9):1091-120.
96. Spivak B, Vered Y, Graff E, Blum I, Mester R, Weizman A. Low platelet-poor plasma concentrations of serotonin in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1 avr 1999;45(7):840-5.
97. Davis LL, Clark DM, Kramer GL, Moeller FG, Petty F. D-fenfluramine challenge in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1 avr 1999;45(7):928-30.

98. Pape W, Wöller W. [Low dose naltrexone in the treatment of dissociative symptoms]. *Nervenarzt*. mars 2015;86(3):346-51.
99. Hruschak V, Hildenbrand AK, Cochran G. Psychiatric comorbidity and co-occurring opioid misuse: Depression mediates the relationship between post-traumatic stress disorder and opioid misuse in community pharmacy settings. *Subst Abus*. 22 oct 2019;1-8.
100. Hoffman L, Burges Watson P, Wilson G, Montgomery J. Low plasma beta-endorphin in post-traumatic stress disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. juin 1989;23(2):269-73.
101. Hamner MB, Hitri A. Plasma beta-endorphin levels in post-traumatic stress disorder: a preliminary report on response to exercise-induced stress. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992;4(1):59-63.
102. Black JW, Crowther AF, Shanks RG, Smith LH, Dornhorst AC. A NEW ADRENERGIC BETARECEPTOR ANTAGONIST. *Lancet*. 16 mai 1964;1(7342):1080-1.
103. Résumé des caractéristiques du produit - PROPRANOLOL ACCORD 40 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 déc 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65135519&typedoc=R>
104. Gardner AJ, Griffiths J. Propranolol, post-traumatic stress disorder, and intensive care: incorporating new advances in psychiatry into the ICU. *Crit Care*. 19 déc 2014;18(6):698.
105. Lynch G, Kramár EA, Gall CM. Protein synthesis and consolidation of memory-related synaptic changes. *Brain Res*. 24 sept 2015;1621:62-72.
106. Debiec J, Ledoux JE. Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. *Neuroscience*. 2004;129(2):267-72.
107. ALOkda AM, Nasr MM, Amin SN. Between an ugly truth and a perfect lie: Wiping off fearful memories using beta-adrenergic receptors antagonists. *J Cell Physiol*. mai 2019;234(5):5722-7.
108. Giustino TF, Maren S. Noradrenergic Modulation of Fear Conditioning and Extinction. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 13 mars 2018 [cité 8 déc 2019];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5859179/>
109. Burhans LB, Smith-Bell CA, Schreurs BG. Propranolol produces short-term facilitation of extinction in a rabbit model of post-traumatic stress disorder. *Neuropharmacology*. 2018;135:386-98.
110. Mahabir M, Ashbaugh AR, Saumier D, Tremblay J. Propranolol's impact on cognitive performance in post-traumatic stress disorder. *J Affect Disord*. 1 mars 2016;192:98-103.

111. Brunet A, Orr SP, Tremblay J, Robertson K, Nader K, Pitman RK. Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *J Psychiatr Res.* mai 2008;42(6):503-6.
112. Brunet A, Poudja J, Tremblay J, Bui E, Thomas E, Orr SP, et al. Trauma reactivation under the influence of propranolol decreases posttraumatic stress symptoms and disorder: 3 open-label trials. *J Clin Psychopharmacol.* août 2011;31(4):547-50.
113. Brunet A, Thomas É, Saumier D, Ashbaugh AR, Azzoug A, Pitman RK, et al. Trauma reactivation plus propranolol is associated with durably low physiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery. *Can J Psychiatry.* avr 2014;59(4):228-32.
114. Brunet A, Saumier D, Liu A, Streiner DL, Tremblay J, Pitman RK. Reduction of PTSD Symptoms With Pre-Reactivation Propranolol Therapy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* 01 2018;175(5):427-33.
115. Freudenmann RW, Oxler F, Bernschneider-Reif S. The origin of MDMA (ecstasy) revisited: the true story reconstructed from the original documents. *Addiction.* sept 2006;101(9):1241-5.
116. Peroutka SJ, éditeur. *Ecstasy: The Clinical, Pharmacological and Neurotoxicological Effects of the Drug MDMA.* 1990 edition. Boston: Springer; 1989. 244 p.
117. Emerson A, Ponté L, Jerome L, Doblin R. History and future of the Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS). *J Psychoactive Drugs.* mars 2014;46(1):27-36.
118. Green AR, Mehan AO, Elliott JM, O'Shea E, Colado MI. The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, « ecstasy »). *Pharmacol Rev.* sept 2003;55(3):463-508.
119. Morton J. Ecstasy: pharmacology and neurotoxicity. *Curr Opin Pharmacol.* févr 2005;5(1):79-86.
120. Eiden LE, Weihe E. VMAT2: a dynamic regulator of brain monoaminergic neuronal function interacting with drugs of abuse. *Ann N Y Acad Sci.* janv 2011;1216:86-98.
121. Miller GM. The Emerging Role of Trace Amine Associated Receptor 1 in the Functional Regulation of Monoamine Transporters and Dopaminergic Activity. *J Neurochem.* janv 2011;116(2):164-76.
122. Amoroso T. The Psychopharmacology of \pm 3,4 Methylenedioxymethamphetamine and its Role in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *J Psychoactive Drugs.* déc 2015;47(5):337-44.
123. Betzler F, Viohl L, Romanczuk-Seiferth N. Decision-making in chronic ecstasy users: a systematic review. *Eur J Neurosci.* 2017;45(1):34-44.

124. Vizeli P, Liechti ME. Safety pharmacology of acute MDMA administration in healthy subjects. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2017;31(5):576-88.
125. Young MB, Norrholm SD, Khoury LM, Jovanovic T, Rauch SAM, Reiff CM, et al. Inhibition of serotonin transporters disrupts the enhancement of fear memory extinction by 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA). *Psychopharmacology (Berl)*. oct 2017;234(19):2883-95.
126. Sessa B. MDMA and PTSD treatment: « PTSD: From novel pathophysiology to innovative therapeutics ». *Neurosci Lett*. 10 2017;649:176-80.
127. Mithoefer MC. *A Manual for MDMA-Assisted Psychotherapy in the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder*. 2015;69.
128. Doblin R. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-Site Phase 3 Study of the Efficacy and Safety of Manualized MDMA-Assisted Psychotherapy for the Treatment of Severe Posttraumatic Stress Disorder. 2018;76.
129. Sessa B, Higbed L, Nutt D. A Review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Assisted Psychotherapy. *Front Psychiatry*. 2019;10:138.
130. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of {+/-}3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol (Oxford)*. avr 2011;25(4):439-52.
131. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Martin SF, Yazar-Klosinski B, et al. Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol (Oxford)*. janv 2013;27(1):28-39.
132. Ot'abora G M, Grigsby J, Poulter B, Van Derveer JW, Giron SG, Jerome L, et al. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2018;32(12):1295-307.
133. Mithoefer M, Mithoefer A, Feduccia A, Jerome L, Wagner M, Wymer J, et al. 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *The Lancet Psychiatry*. 1 mai 2018;5.
134. Barone W, Beck J, Mitsunaga-Whitten M, Perl P. Perceived Benefits of MDMA-Assisted Psychotherapy beyond Symptom Reduction: Qualitative Follow-Up Study of a Clinical Trial for Individuals with Treatment-Resistant PTSD. *J Psychoactive Drugs*. juin 2019;51(2):199-208.

135. Oehen P, Traber R, Widmer V, Schnyder U. A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxyamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *J Psychopharmacol (Oxford)*. janv 2013;27(1):40-52.
136. Bahji A, Forsyth A, Groll D, Hawken ER. Efficacy of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 10 janv 2020;96:109735.

SERMENT DE GALIEN

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Etat de stress post-traumatique chronique en France :

Etat des lieux, prise en charge actuelle et perspectives d'avenir

RESUME en français : L'histoire des traumatismes et de leurs conséquences remonte à l'aube de l'humanité. S'il est important de comprendre cette histoire, c'est aussi parce qu'elle permet de mieux appréhender la réalité de la situation actuelle. Ainsi de nos jours, le trauma et ses conséquences sont reconnues par la médecine notamment au travers du diagnostic de l'état de stress post-traumatique. Cette pathologie présente néanmoins un vrai défi de par la chronicité et les comorbidités presque systématiques qui l'accompagnent. Les traitements actuels reposent sur la psychothérapie à laquelle peut venir s'ajouter un traitement pharmacologique. Si ce modèle a prouvé son efficacité, il a aussi démontré ses limites. Ainsi, la recherche de nouvelles formes de traitements pour cette pathologie n'a jamais cessé et de nombreux résultats semblent aujourd'hui indiquer que les thérapies les plus efficaces sont celles basées non plus sur l'addition mais bel et bien la synergie entre psychothérapie et pharmacologie. Cette thèse se propose donc d'évaluer et de comprendre ces nouvelles formes de thérapies afin de proposer une vision des futurs traitements de l'état de stress post-traumatique.

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS-CLES : Etat de stress post-traumatique ; Troubles anxieux ; Psychothérapie ; MDMA ; Psychopharmacologie ; Propranolol

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. OU DU LABORATOIRE : UFR Sciences pharmaceutiques, 146 rue Léo Saignat 33076 BORDEAUX