



HAL
open science

Étude clinique randomisée évaluant l'efficacité de la psychothérapie “ Eye Movement Desensitization and Reprocessing ” dans le Trouble de Stress Post-Traumatique et exploration de l'implication du cortisol

Olivier Gastal

► **To cite this version:**

Olivier Gastal. Étude clinique randomisée évaluant l'efficacité de la psychothérapie “ Eye Movement Desensitization and Reprocessing ” dans le Trouble de Stress Post-Traumatique et exploration de l'implication du cortisol. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02860029

HAL Id: dumas-02860029

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02860029>

Submitted on 8 Jun 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Olivier GASTAL

le vendredi 24 mai 2019

**Etude clinique randomisée évaluant l'efficacité de la psychothérapie
« Eye Movement Desensitization and Reprocessing » dans le Trouble de
Stress Post-Traumatique et exploration de l'implication du cortisol**

Directeur de Thèse : Madame Isabelle CHAUDIEU, chargée de recherches
INSERM

Co-directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Sébastien GUILLAUME

JURY

Président : Monsieur le Professeur Sébastien GUILLAUME
Assesseurs : Madame le Professeur Delphine CAPDEVIELLE
Madame le Docteur Emilie OLIE
Monsieur le Docteur Matthieu FRAIGNEAU
Membre invité : Madame Isabelle CHAUDIEU, chargée de recherches
INSERM

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Olivier GASTAL

le vendredi 24 mai 2019

**Etude clinique randomisée évaluant l'efficacité de la psychothérapie
« Eye Movement Desensitization and Reprocessing » dans le Trouble de
Stress Post-Traumatique et exploration de l'implication du cortisol**

Directeur de Thèse : Madame Isabelle CHAUDIEU, chargée de recherches
INSERM

Co-directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Sébastien GUILLAUME

JURY

Président : Monsieur le Professeur Sébastien GUILLAUME
Assesseurs : Madame le Professeur Delphine CAPDEVIELLE
Madame le Docteur Emilie OLIE
Monsieur le Docteur Matthieu FRAIGNEAU
Membre invité : Madame Isabelle CHAUDIEU, chargée de recherches
INSERM

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
ALRIC Robert
ARNAUD Bernard
ASTRUC Jacques
AUSSILLOUX Charles
AVEROUS Michel
AYRAL Guy
BAILLAT Xavier
BALDET Pierre
BALDY-MOULINIER Michel
BALMES Jean-Louis
BALMES Pierre
BANSARD Nicole
BAYLET René
BILLIARD Michel
BLARD Jean-Marie
BLAYAC Jean Pierre
BLOTMAN Francis
BONNEL François
BOUDET Charles
BOURGEOIS Jean-Marie
BRUEL Jean Michel
BUREAU Jean-Paul
BRUNEL Michel
CALLIS Albert
CANAUD Bernard
CASTELNAU Didier
CHAPTAL Paul-André
CIURANA Albert-Jean
CLOT Jacques
D'ATHIS Françoise
DEMAILLE Jacques
DESCOMPS Bernard
DIMEGLIO Alain

DUBOIS Jean Bernard
DUMAS Robert
DUMAZER Romain
ECHENNE Bernard
FABRE Serge
FREREBEAU Philippe
GALIFER René Benoît
GODLEWSKI Guilhem
GRASSET Daniel
GROLLEAU-RAOUX Robert
GUILHOU Jean-Jacques
HERTAULT Jean
HUMEAU Claude
JAFFIOL Claude
JANBON Charles
JANBON François
JARRY Daniel
JOYEUX Henri
LAFFARGUE François
LALLEMANT Jean Gabriel
LAMARQUE Jean-Louis
LAPEYRIE Henri
LESBROS Daniel
LOPEZ François Michel
LORIOT Jean
LOUBATIERES Marie
Madeleine
MAGNAN DE BORNIER
Bernard
MARY Henri
MATHIEU-DAUDE Pierre
MEYNADIER Jean
MICHEL François-Bernard
MICHEL Henri

MION Charles
MION Henri
MIRO Luis
NAVARRO Maurice
NAVRATIL Henri
OTHONIEL Jacques
PAGES Michel
PEGURET Claude
PELISSIER Jacques
POUGET Régis
PUECH Paul
PUJOL Henri
PUJOL Rémy
RABISCHONG Pierre
RAMUZ Michel
RIEU Daniel
RIOUX Jean-Antoine
ROCHEFORT Henri
ROSSI Michel
ROUANET DE VIGNE LAVIT
Jean Pierre
SAINT AUBERT Bernard
SANCHO-GARNIER Hélène
SANY Jacques
SEGNARBIEUX François
SENAC Jean-Paul
SERRE Arlette
SIMON Lucien
SOLASSOL Claude
THEVENET André
VIDAL Jacques
VISIER Jean Pierre

Professeurs Emérites

ARTUS Jean-Claude
BLANC François
BOULENGER Jean-Philippe
BOURREL Gérard
BRINGER Jacques
CLAUSTRES Mireille
DAURES Jean-Pierre
DAUZAT Michel
DEDET Jean-Pierre
ELEDJAM Jean-Jacques
GUERRIER Bernard
JOURDAN Jacques

MARES Pierre
MAURY Michèle
MILLAT Bertrand
MAUDELONDE Thierry
MONNIER Louis
PREFAUT Christian
PUJOL Rémy
SULTAN Charles
TOUCHON Jacques
VOISIN Michel
ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe – Neurochirurgie
COURTET Philippe – Psychiatrie d’adultes, addictologie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d’urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d’urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick – Cardiologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
PELLISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1^{re} classe

AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie
CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie
DE VOS John – Cytologie et histologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie
GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
HAYOT Maurice - Physiologie
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques - Rhumatologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel - Anatomie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe

ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétique
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas - Neurologie
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier-Néphrologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie
THURET Rodolphe-Urologie
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophtalmologie

VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry-Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1^{re} classe :

COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2^{ème} classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire

VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1^{re} classe :

LAMBERT Philippe

2^{ème} classe :

AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard

DAVID Michel

PROFESSEUR ASSOCIE - Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénérologie

MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie

MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation

PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence

ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe

BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire

CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique

CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion

PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie

PUJOL Joseph-Anatomie

RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie

RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie

SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1^{re} classe

BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire

BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire

BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie

BRET Caroline -Hématologie biologique

COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire

GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie

GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire

LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion

LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail

MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie

MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2^{ème} classe

BERTRAND Martin-Anatomie
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation
DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
HERRERO Astrid – Chirurgie générale
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

Maîtres de conférence de 1^{ère} classe

COSTA David

Maîtres de conférence de 2^{ème} classe

FOLCO-LOGNOS Béatrice
OUDE-ENGBERINK Agnès

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe

BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale

BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences biologiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences

MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis – Chirurgie générale
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

REMERCIEMENTS

A ceux qui ont contribué à ce travail

Merci Isabelle d'avoir été si disponible pour moi durant tout ce travail, d'avoir pris le temps de discuter avec moi du cortisol et du TSPT, de m'en avoir expliqué les bases et de m'en avoir donné le goût, d'avoir pu me guider dans la découverte du monde de la recherche par l'intérieur, de m'avoir partagé tes réflexions sur le TSPT et de sa prise en soins et, plus simplement, de ta gentillesse à toutes les étapes.

Merci Sébastien d'avoir pris du temps pour lire et cadrer mon travail, d'avoir été disponible dans les moments importants, de ta bienveillance et de ton soutien, j'ai apprécié pouvoir travailler avec toi et j'espère que cela pourra se prolonger encore un peu.

Merci Delphine d'avoir accepté de participer à mon jury, d'avoir veillé sur moi durant mes stages à la Colombière, et pour ta bienveillance durant mon cursus.

Merci Emilie d'avoir accepté de participer à mon jury, de m'avoir guidé durant ce semestre sur Lapeyronie, et de ton accueil en partageant ton bureau avec moi lors de nos rituels respectifs du mardi matin.

Merci Matthieu d'avoir accepté de participer à mon jury, ça me fait plaisir que tu partages cette première expérience avec moi, de ta disponibilité durant tout mon internat au sujet du TSPT, et d'avoir été rassurant lors des relèves les plus difficiles aux urgences. Même si tout n'est pas encore clairement défini, j'ai hâte de pouvoir poursuivre un travail sur le TSPT à tes côtés.

A ma famille

Merci à mes parents, présents à mes côtés depuis le premier jour... Plus sérieusement, MERCI infiniment ! Ces quelques mots seront évidemment insuffisants. Toute la liberté dont j'ai pu profiter, le respect de mes choix aux moments qui ont compté, l'ouverture d'esprit que j'essaie d'entretenir, le plaisir de la découverte et de l'expérimentation, la sécurité et la simplicité lors des phases plus difficiles. Voilà quelques exemples des richesses de mon enfance. Plus j'avance et plus j'en réalise l'importance.

Merci à ma sœur et à mon frère, Véra et Yorick, discuter de nos différentes directions de vie a toujours été un atout pour moi. Il ne tient qu'à nous de survoler la distance qui nous sépare.

Merci à Mamie, Oma, Fokko et Opa de veiller sur moi et de constituer ma bonne étoile, elle m'est précieuse.

Merci à « Tati'anne » et « Tata claire », votre humour et vos innombrables cadeaux m'ont toujours fait beaucoup de bien.

Merci à Nita et à Dany pour vos exemples de vie qui me font tant rêver. Merci aussi à Raphael et Claudio d'avoir rencontré leurs routes et d'entretenir ce mélange de cultures.

Merci à mes cousins, à mon jumeau Sébastien, à ma délicieuse Luisa grande amatrice de pâtisserie, à mon petit cousin Leon qui va bientôt me dépasser, à la belle Giulia.

A mes vieilles connaissances

Merci à Nico, partenaire de jonglage en or (et judo, vtt, randonnées, « triathlon », kayak...), « radio mélusine » nous fait du bien quand même. 😊 On a grandi ensemble, on finira ensemble.

Merci à Eudes, bubu, joueur d'échec passionné, philosophe des heures sombres. On a refait le monde plusieurs fois. Mon canapé sera toujours disponible pour toi ! Pour le meilleur comme pour le pire.

Merci à ceux aussi qui n'auront jamais ce papier entre les mains et qui m'ont façonné. Notamment l'ensemble des mes potes du basket, mes potes du lycée dont Arnaud qui m'a permis de débiter mes études par une semaine de kayak mémorable sur la Noguera Pallaresa. Merci aussi à Mélanie avec qui j'ai passé 5 belles années.

A mes moins vieilles connaissances

Merci au groupe des 6 pour toutes ces soirées ensemble sur Poitiers.

Merci à Pierre avec son leadership et son hypomanie, « le capitaine », toujours prêt à organiser des plans de l'espace et vivre intensément toutes ses péripéties.

Merci à Mathieu d'avoir vécu tellement de nouvelles expériences avec moi, « matou », et pour ses petites fourberies aussi. Les soirées Pictaves du lundi !

Merci à Claire, le fil rouge de mes 10 années de médecine, nos discussions sur l'attrait outremer, nos rêves d'internat aux Antilles, et maintenant te voilà fille des îles. « guess tu veux faire ?!! »

Merci à Ben pour tes capacités de pyromane de sapins des Landes, notre semaine en Martinique, notre mois au Pérou, toutes ces soirées sur Poitiers et les soirées conf aussi...

Merci à Charlotte V, « chacha », sa façon de prononcer « chorizo » et son énergie infinie.

Merci à Sichan, Siiiiiiiiiiiiich !! Tu rends régulièrement Aurélie jalouse, je crois que je parle trop de toi... J'aimerais saluer tes nets progrès en caps et badminton, il te reste encore beaucoup à faire sur le Poker par contre.

Merci à Marine, ma p'tite Marinette, on a vécu quelque chose de fort durant cette coloc, ça va me marquer pour longtemps. Maître incontesté du Poker et maître incontesté du kite surtout !

Merci à Meryl avec sa façon de chanter en parlant et tous ces restos avec Steeve.

Merci à Martin avec son fameux revers de bad, mon rdv du lundi soir, nos bons souvenirs de découverte d'internat.

Merci à Morgane de faire partie du groupe très prometteur des 4 fantastiques, l'avenir nous attend, et de m'accueillir pour tous ces futurs caps, c'est vraiment sympa de ta part. 😊

Merci à Julie pour nos discussions intenses sur les télésièges et son remontant maison les lendemains de WEI.

Merci à Elise avec nos soirées de poitevins et d'avoir partagé autant de coloc en communs.

Merci à Guillaume et toutes ces fermetures du Fabulous à base d'amaretto.

Merci à l'ensemble des rencontres qui ont débuté à l'internat, ceux de Béziers avec Céline, Toto, Justine, Marine, Stéphanie, Simon, Ludivine, ceux de Narbonne avec Nico, Mahaut, Boubour, ceux de Perpignan, ceux de Nîmes avec Joelle, Camille, Vincent.

Merci à mes rencontres de DU, la team trauma de Paris et la team motiv' de Nîmes.

A ceux que j'ai pu rencontrer sur les terrains de psychiatrie

Merci à Charlotte, ma première coloc d'internat, ma première cointerne, notre accident de voiture, ton passage en Martinique, nos McDo à répétition.

Merci à Meryem de m'avoir diagnostiqué un trouble de l'attention, d'avoir pensé pouvoir me mettre à terre avec 100 kilos de moins et pour toutes nos petites discussions durant les CRH.

Merci à Clémentine H pour ses initiations au yoga acrobatique, pour sa conduite souple en fin de soirée (oui oui c'était à cause de la conduite...) et pour « les imbéciles heureux ».

Merci à Camille de se rendre si dispo dès que je sors le cubi de rhum, c'était des shots de bonhomme !

Merci à Cléo pour ta motivation à venir aux soirées internat de Perpi, pour tous tes repas au quinoa et pour m'avoir fait découvrir que les crevettes grises sont en fait roses avant la cuisson... ou l'inverse je ne sais plus...

Merci à Manon pour cette organisation de soirée à l'assommoir qu'on attend toujours !!

Merci à Prunelle qui m'a mis une sacrée fessée au badminton, j'en suis toujours vert d'ailleurs !

Merci à Lucille, toujours la grosse motivation pour les soirées, surtout celles du carnaval antillais, des grands souvenirs en tête avec cette semaine en Martinique et ces we au ski. Merci à Keja et son fameux collé serré zouké de dissuasionjojo.

Merci Clara et notre partage du stress avec la planification de l'inter-chu et de la thèse.

Merci à Annabelle et notre premier congrès de psy.

Merci à Edith, sûrement devenue fan de la Martinique maintenant, comme je te l'avais déjà dit j'espère qu'on pourra travailler ensemble.

Merci à Clémentine E, avec ton enthousiasme de la dance latino, les entrainements de salsa sur Thuir et ton énergie en soirée qui m'a tellement fait plaisir

Merci à Aurore avec tous les fruits que tu m'avais ramené du Bénin et pour notre voisinage à Thuir.

Merci à Maëlane, l'exploratrice des grottes de Clamouse.

Merci à Yann et ses 10000 facettes, calé sur tous les sujets, coach en bourse, testostéroïnomane, quand je pense que mon premier souvenir de toi c'est quand tu dansais torse nu en soirée...

Merci à Benjamin, testostéroïnomane aussi (☺), pas assez de bières actuellement, tout simplement passionnant et passionné, notamment lors de nos discussions sur les neurorécepteurs dans la ligne 1 à 8h du matin, et nouvellement adepte de « America great again » avec son gros SUV.

Merci à mes chefs qui ont pris du temps pour m'apprendre les ficelles du métier, Dr VENTURINI et son humanisme, Hélène et Éric avec leur utilisation de l'humour en entretien et leurs soins proches des patients, Camille et son conseil de passer ma thèse avant l'été, José pour sa bonne humeur et ses séances de relaxations, Maaag' et ma chère Myrtille pour l'utilisation de leur tendresse et leur sensibilité, Julie pour ce premier mois et nos discussions sur les choix post-internat.

Merci à Dimitri, chef solide, disponible et très rassurant en stage, training partner de badminton et de baby, surmotivé pour des sessions kite et pour développer son backloop, quand je pense que tu vas finalement te laisser entrainer vers une installation en Gwada... mollo sérieux !

Merci à Charlotte C pour tout le soutien durant ce fameux semestre à Euzière, nos regards complices au-dessus des écrans d'ordi et nos moments de stress aussi.

Merci à Yannick pour ses ti'punch, nos balades à vélo, nos sorties à la rivière et toutes nos discussions aux urgences du CHUM.

Merci à l'équipe du Guilhem et de Mairet, Gael, Julien, Lucas, Kiki pour ces aprem sans les chefs... et les soirées aussi.

Merci aux autres promos. Celles au-dessus pour leur accueil si chaleureux à mes début, avec Thibault « mon p'tit Tib » qui sera toujours le préféré de Myrt' en plus d'avoir été mon modèle durant tout l'internat, Bruno et nos rencontre aux Rockstore (si tu t'en souviens...), Emma avec nos petites randonnées d'été, Aurore avec ton soutien durant ce premier passage au SUPA, Ali avec sa rigidité rassurante au travail et son cœur sur la main dès le premier shot, Carole et son cocooning, Estelle avec son sourire constant et sa douceur de vivre, Loïc avec ses expérimentations et ses projets d'aventure, Mathilde et sa motivation de soirée, Chloé et sa disponibilité toujours rassurante pour mes premiers choix de stage puis avec Lucile à l'UPUP lors de mes moments de panique en consultation, Estelle et Sylvain, Mary et sa tendance the voice, Charly et ses 10 blagues par phrases que je suis trop lent pour capter, Mélanie avec ce petit séjour mémorable en Guadeloupe. Celles du dessous pour les moments de marrade qu'on ne compte plus, RGD et sa vision d'algo psychanalytique, Jean avec son esprit Nanto-parigo et son humour qui me pli en deux à chaque fois, Jacques et cette réunion d'afterwork interminable à parler de tout et de rien (surtout de la condition des femmes...), Marion avec les coups de tel en détresse en préparant mes prochains stages, Charles et ses origines Pictaves, Sarah que j'ai eu beaucoup de mal à suppléer à Mairet, Daniel et son apprentissage du babyfoot « mais Daniel !!!... », Sophie qui a repris dignement le flambeau de la team Mairet, Olivia, Sylvie, Thomas et Rémi pour leur cohabitation dans les couloirs de Lap... Et tous les autres évidemment pour leur capacité de télépathie, surtout Quentin...

A mon amour

Merci à Aurélie pour avoir supporté mon stress des derniers instants et avoir su trouver la juste façon de me canaliser. Avec ton premier pas de côté tu as bousculé mon petit monde, tu es maintenant au cœur de mes observations et c'est une de mes activités favorites, tu le sais bien. « J'aime te voire Lilie ». J'imagine nos prochains pas ensemble, tout en douceur comme on sait le faire, toujours en quête de nouveauté et en toute tranquillité. C'est si simple avec toi. Dans quelques mois je tourne la page de mes études et je suis bien curieux de vivre la suite.

Table des matières

Présentation du projet	14
INTRODUCTION	15
I. Première partie : recherche bibliographique	16
A. Présentation du TSPT	16
1. Clinique.....	16
2. Epidémiologie.....	18
3. Prises en soins recommandées	18
B. L’EMDR dans le TSPT	20
1. Présentation de la psychothérapie	20
2. Revue de l’efficacité dans le TSPT	22
3. Retentissement biologique	23
C. Le cortisol dans le TSPT	26
1. Physiologie du cortisol.....	26
2. Le cortisol lors de la phase aiguë du TSPT « pré-TSPT ».....	30
3. Le cortisol lors de la phase chronique à la suite d’un évènement unique.....	34
4. Le cortisol chez les patients ayant subi des maltraitances dans l’enfance	38
5. Le cortisol lors des psychothérapies du TSPT.....	42
II. Deuxième partie : efficacité de l’EMDR et ses liens avec le cortisol	46
A. Contribution personnelle à l’étude	46
B. Problématiques	46
C. Objectifs	47
D. Hypothèses.....	47
E. Matériel et méthode	48
1. Recrutement des participants.....	48
2. Questionnaires	49
3. Dosages du cortisol et traitement des données.....	50
4. Les psychothérapies	51
5. Le suivi	52
6. Analyses statistiques	53
F. Résultats	54
1. Diagramme de flux	54
2. Description des populations.....	54
3. Comparaison de l’amélioration clinique entre le groupe de psychothérapie de soutien et le groupe de psychothérapie EMDR.....	56
4. Les profils de sécrétions de cortisol à V1 et leurs valeurs prédictives de la rémission du TSPT à V2, dans l’ensemble de la population d’étude.....	59

5.	Les profils de sécrétions de cortisol à V1 et leur valeur prédictive de l'amélioration des symptômes de TSPT à 3 mois	62
6.	Les profils de sécrétions de cortisol et leurs modifications à la suite d'une rémission	64
G.	Discussion	65
1.	Population d'étude	65
2.	Méthodologie	65
3.	Résultats	66
4.	Mise en avant des limites	72
5.	Mise en avant des forces	72
6.	Perspectives	72
7.	Conclusion	73
III.	Bibliographie	74

Présentation du projet

Il me paraît important de pouvoir débiter en décrivant succinctement la construction de ce projet. Mon attirance pour les troubles de stress post-traumatiques remonte au début de mon internat où j'étais alors en stage de consultation de pédopsychiatrie. Ce fut mes premières rencontres avec des patients chez qui un évènement de vie traumatique peut venir déséquilibrer toute une trajectoire de vie, qui plus est parfois de façon très précoce. J'ai été marqué par ce moment de bascule, brutal et totalement imprévu, entre un état de fonctionnement performant et un état de trouble mental où l'ensemble du psychisme devient envahi par le besoin de survivre à un évènement qui a déjà disparu en tant que tel.

J'ai ensuite fait le choix d'orienter ma formation vers ce domaine en suivant un Diplôme Universitaire de Psychotraumatologie et en multipliant les présentations au sein des services de mon cursus. J'ai pu y développer une vision d'ensemble de prise en soins des patients en souffrance à la suite d'un tel évènement et une intrigue particulière envers les moyens disponibles pour optimiser les traitements recommandés. Il m'est alors paru évident de pouvoir poursuivre ces efforts en réalisant mon travail de thèse autour du trouble de stress post-traumatique et sa prise en soins.

Ma rencontre avec Isabelle CHADIEU a été déterminante sur le plan de ma formation, elle m'a permis d'accéder à un travail de recherche rejoignant parfaitement mes objectifs personnels. L'idée initiale de ce projet était donc d'explorer les mécanismes neurobiologiques liés à l'amélioration de la symptomatologie de trouble de stress post-traumatique à la suite d'une prise en soins adaptée, avec une vision sur le plus long terme de réfléchir à de nouvelles stratégies pour améliorer l'efficacité thérapeutique des psychothérapies comme par exemple en apportant une supplémentation en corticoïdes.

INTRODUCTION

Le trouble de stress post-traumatique est une maladie caractérisée par un déséquilibre de l'état mental d'un individu à la suite d'un évènement particulièrement violent et le plus souvent lors d'une confrontation à la mort.

Il apparait bruyamment au-devant de l'actualité à la suite de catastrophes naturelles ou d'actes terroristes. Il constitue une source de préoccupation continue pour les établissements de santé mentale avec notamment les évènements de violences interpersonnelles tels que les agressions physiques entre conjoints et les viols. Le ministère des solidarités et de la santé a récemment lancé un appel à projet national pour l'identification de dispositifs de prise en charge globale du psycho traumatisme soulignant l'intérêt croissant pour ce trouble et la volonté générale de prise en soins.

Les prises en soins actuelles avec les psychothérapies en première ligne ont fait preuve de leur efficacité mais aussi de leurs limites en l'état actuel. Il devient donc nécessaire d'accentuer les travaux de recherches afin d'optimiser l'efficacité des psychothérapies. Ces travaux doivent passer par l'amélioration de nos connaissances du trouble y compris sur le plan biologique.

Nous souhaitons inscrire notre projet dans l'actualité en développant les connaissances dans le domaine de la psychothérapie « Eye Movement Desensitization and Reprocessing » et en explorant ses liens avec le cortisol. Nous aborderons l'état actuel des connaissances au travers d'une première partie bibliographique puis nous détaillerons notre travail de recherche dans une seconde partie.

I. Première partie : recherche bibliographique

A. Présentation du TSPT

1. Clinique

Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) est défini selon le DSM5 et la CIM10 comme un ensemble de symptômes persistants au minimum 1 mois en réaction à un évènement dit « traumatique ». Cet évènement traumatique concerne une menace de mort et/ou une menace de l'intégrité physique d'une personne. Les individus présentant un TSPT ont soit été directement exposés à un tel évènement, soit ont appris qu'un évènement traumatique a touché un de leurs proches. Les évènements pouvant induire un TSPT sont généralement des agressions physiques, des accidents de la voie publique, des viols, des catastrophes naturelles, des menaces de mort, la mort accidentelle d'un proche, des actes de guerre, des actes de torture, des maladies entraînant un pronostic vital...

Le TSPT se caractérise par un quatuor clinique centré sur l'évènement traumatique comprenant des reviviscences envahissantes (souvenirs répétitifs, cauchemars...), des stratégies d'évitements persistantes des stimuli qui y sont associés (lieux, pensées...), une réaction neuro-végétative marquée (hypervigilance, irritabilité...) et une altération négative des cognitions et de l'humeur débutant ou s'aggravant à la suite de l'évènement (croyances, engourdissement émotionnel, distorsions cognitives...). Le DSM5 se veut de faire la lumière sur la présence ou l'absence de symptômes dissociatifs en incluant des spécificateurs du type de TSPT. Il est alors spécifié « avec symptômes dissociatifs » en précisant si le sous-type correspond à de la dépersonnalisation (expérience de se sentir détaché de soi) ou de la déréalisation (expérience d'un sentiment d'irréalité de l'environnement).

Plus précocement, entre 3 jours et 1 mois à la suite de l'évènement, on parlera d'un trouble de stress aigu (TSA) qui pourra régresser de façon à ne plus être envahissant ou alors se maintenir et évoluer vers le TSPT.

Il semble important d'attirer l'attention sur le fait qu'il existe aussi la forme de TSPT « à expression retardée », régulièrement observé en pratique clinique, dans les cas où

l'ensemble des critères diagnostic n'apparaissent qu'au moins 6 mois après l'évènement, sans qu'un TSA ne soit apparu en phase post-immédiate.

Les TSPT, s'ils ne sont pas pris en charge de façon efficace, peuvent se maintenir durant plusieurs mois voire plusieurs années. Après 1 an d'évolution le TSPT est qualifié de « chronique » par l'HAS¹.

En plus du risque suicidaire significativement majoré, les individus présentant un TSPT ont également un fort risque de développer des comorbidités telles que les addictions (usage de substances principalement), la dépression, les troubles des conduites, les troubles anxieux, le trouble bipolaire et les troubles neurocognitifs, impliquants elles aussi des retentissements sur les plans socio-professionnels et nécessitants des prises en charges adaptées.

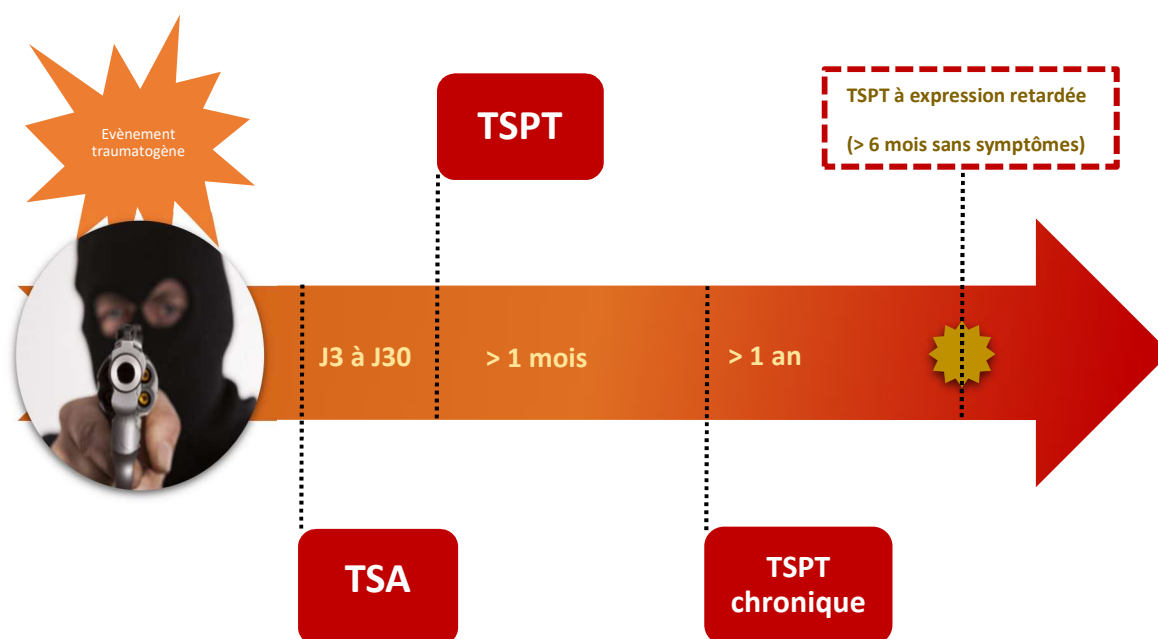


Figure 1 : Survenue des évènements en fonction du temps. La survenue d'un état de détresse émotionnelle dans les 3 premiers jours est considérée comme normale, puis son maintien jusqu'à 30 jours constitue le TSA. Lorsque la symptomatologie se prolonge sur plus d'1 mois on parlera de TSPT, indépendamment de la survenue d'un TSA. TSA = trouble de Stress Aigu / TSPT = Trouble de Stress Post-Traumatique

2. Epidémiologie

Selon les données de l'étude « European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) » la prévalence vie entière du TSPT en population européenne est de 1,9%², avec notamment une valeur à 3,9% en France³.

De façon plus détaillée en France, la répartition des cas de TSPT entre les sexes est presque à l'équilibre avec 45% pour les hommes et 55% pour les femmes⁴. Les sujets étudiés souffrant d'un TSPT avaient pour caractéristiques sociales un plus fort taux de célibat, un niveau d'étude moins élevé, un plus fort taux d'inactivité professionnelle et étaient plus fréquemment issus de l'immigration. Sur le plan des comorbidités, il a été mis en avant une association particulièrement marquée avec les troubles de l'humeur, les autres troubles anxieux et les conduites addictives. De plus, il a été observé un risque suicidaire important avec 15 fois plus de tentatives de suicide dans le mois écoulé pour le groupe avec TSPT comparativement à la population générale.

Toujours en France, différents types d'évènements potentiellement traumatogènes sont rapportés, les violences physiques sont les plus génératrices de TSPT (risque vie-entière de développer un TSPT = 6,8%), suivi de la perte brutale d'une être proche (4%). De façon plus précise, certaines situations sont mises en avant comme les violences physiques interpersonnelles faites par le conjoint, les enlèvements et la perte brutale d'un enfant⁵.

Les facteurs de risques de développer un TSPT les plus importants sont : le genre féminin, une histoire comprenant des traumatismes dans l'enfance, une charge traumatique importante vie-entière (à partir de 4 évènements), un état mental fragile avant l'évènement, une réaction péritraumatique importante, une dissociation importante à la suite de l'évènement⁶.

3. Prises en soins recommandées

Les recommandations françaises ont été établies par la Haute Autorité de Santé en juin 2007 et limitent la prise en charge des TSPT dans le champ des Affections de Longue Durée aux seuls TSPT chroniques (ayant duré plus de 1 an)⁷.

Elles rappellent l'intérêt essentiel de la prise en charge psychosociale et de l'information du patient sur ses troubles et ses droits. Pour ce faire les associations de patients ou d'aides aux victimes apparaissent les plus adaptées, voire indispensables.

La première ligne du traitement des TSPT est constituée par les psychothérapies telles que la Thérapie Cognitivo-Comportementale centrée sur l'évènement traumatique (TCC-T) et la désensibilisation par mouvements oculaires appelée « Eye Movement Desensitization and Reprocessing » (EMDR)⁷. Elles peuvent être proposées quel que soit le délai écoulé après l'évènement traumatique. Leur efficacité pour le traitement des TSPT est comparable, en termes de taux de patients ne correspondant plus aux critères de TSPT en fin de psychothérapie, elle est estimée à 66% pour les TCC-PE [IC95% = 42 à 91, sur 3 études, N=197] et à 64% pour l'EMDR [IC95% = 46 à 81, 3 études, N=95]⁸.

La prescription pharmacologique n'est recommandée que dans un second temps et seulement pour les TSPT chroniques⁷.

La TCC centrée sur le psychotraumatisme la plus efficace est la thérapie par exposition prolongée (TCC-PE) très largement développée par la psychologue israélienne Edna Foa⁹. Elle a proposé un protocole comprenant 9 séances hebdomadaires (ou bihebdomadaire) de 90 minutes associées à un travail personnel à réaliser hors des séances. Cette psychothérapie s'appuie sur le modèle de conditionnement de Mowrer et sur le modèle de peur normale et pathologique de Lang¹⁰. La thérapie expose progressivement le patient aux souvenirs et aux indices évocateurs de l'évènement traumatique, en imagination et en exposition in vivo, dans le but d'en modifier le conditionnement et d'en atténuer la réponse de peur^{11,12}. Il est observé une taille d'effet « large » pour la TCC-PE comparativement au groupe contrôl^{8,13}.

L'EMDR sera présentée de façon plus approfondie dans la partie suivante.

Selon la Haute Autorité de Santé, les psychothérapies doivent être réalisées de façon individuelle à raison de 1 ou 2 séances par semaine s'étalant sur 15 à 20 séances. Si aucune efficacité n'est observée, ou de façon limitée, une réévaluation du diagnostic semble nécessaire. En cas de confirmation du diagnostic de TSPT le thérapeute peut se

tourner vers un changement de thérapie ou une intensification de la thérapie associée à un traitement médicamenteux⁷.

En ce qui concerne le traitement médicamenteux des TSPT constitués, les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de Sérotonine (ISRS) sont placés au premier plan. Parmi eux, seules la Paroxétine et la Sertraline ont obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans le cadre du TSPT⁷. Les autres ISRS doivent être réservés en cas d'échec d'une de ces 2 molécules et sur prescription d'un avis spécialisé. Selon le rapport de « bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte » de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) datant d'octobre 2006 d'autres ISRS hors AMM ont montré une efficacité partielle : la Fluoxétine et la Sertraline (AMM plus récente, en 2013)¹⁴⁻¹⁶.

Toujours selon ce rapport de l'AFSSAPS, dans la famille des antidépresseurs tricycliques, l'Amitriptyline et l'Imipramine ont aussi montré une efficacité partielle¹⁴.

L'HAS apporte quelques précisions en limitant la prescription médicamenteuse aux TSPT chroniques, en recommandant une durée initiale de traitement de 12 semaines avant de changer de traitement et en précisant que l'association des TCC et ISRS peut avoir une efficacité supérieure à celle de chaque traitement isolément⁷.

B. L'EMDR dans le TSPT

1. Présentation de la psychothérapie

L'EMDR, théoriquement contre-indiquée chez les patients psychotiques, est une psychothérapie découverte puis développée par la psychologue Francine SHAPIRO depuis 1989. Elle est basée sur le modèle du traitement adaptatif de l'information indiquant qu'un souvenir d'un évènement non correctement traité reste bloqué dans la mémoire de l'individu et peut être « re-traité » afin d'en rétablir des connexions plus satisfaisantes et moins envahissantes pour l'individu. Le patient s'expose de façon imaginaire aux images lui évoquant l'évènement traumatique en étant accompagné par le thérapeute avec la pratique de séries de mouvements oculaires alternatifs de façon à en diminuer

progressivement la charge anxieuse, puis il remplace ses croyances négatives associées à l'évènement par des croyances positives et constructives¹⁷.

Une partie de l'efficacité de cette psychothérapie s'appuie sur la reconsolidation mnésique, à la suite d'une phase de remémoration de l'évènement traumatogène. Lors de la remémoration d'un souvenir ce dernier devient momentanément « labile » avant de se reconsolider. Cet état « labile » peut alors faire l'objet de modifications¹⁸.

De façon succincte le protocole classique d'une séance d'EMDR se compose de 8 étapes majeures¹⁷:

1. INTRODUCTION : description de la psychothérapie et du déroulement de la séance à venir, avec mise en condition et expérimentation du stimulus bilatéral choisi (doigts de l'examineur, LED, lecteur CD, etc...).
2. EVALUATION : description globale et sans détail du souvenir traumatique, repérage des éléments de cognition négative, élaboration d'une nouvelle cognition positive à instaurer, évaluation de la crédibilité, des émotions, de la tension, du siège de la sensation corporelle
3. DESENSIBILISATION : plusieurs séries de stimuli bilatéraux sont réalisées (autant que nécessaire), comme par exemple des mouvements oculaires bilatéraux.
4. INSTALLATION DE LA COGNITION POSITIVE : la cognition positive souhaitée est associée au souvenir, à l'aide d'une nouvelle série de stimuli bilatéraux.
5. SCAN DU CORPS : il est demandé au patient de visualiser mentalement chaque partie de son corps à la recherche de tensions corporelles.
6. MODELES D'AVENIR : le patient doit visualiser une scène où le comportement souhaité y est vécu, puis une série de stimuli bilatéraux est réalisée.
7. CLOTURE POSITIVE : mise en avant d'éléments positifs en lien avec l'évènement traumatogène et réalisation d'une série de stimuli bilatéraux.
8. SEANCE PROCHAINE : selon le score à la « SUD » au début de la prochaine séance, le psychothérapeute reprendra le protocole à l'étape qu'il convient.

L'échelle « SUD » (Standard Unit Distress) correspond à une « unité subjective de détresse » et permet au patient d'évaluer sur une échelle de 1 à 10 son niveau de

détresse. A 0 le sujet ne ressent aucune détresse et à 10 il ressent la plus importante détresse possible¹⁷.

2. Revue de l'efficacité dans le TSPT

L'efficacité de l'EMDR en tant que traitement des TSPT a été étudiée précédemment et elle est régulièrement estimée autour de 65% avec quelques études contradictoires. Dans le cadre de cette revue, une recherche sur le moteur de recherche « pubmed » est réalisée avec les mots clés : « EDMR », « efficacy » et « PTSD »

Parmi les 93 études trouvées voici les publications les plus récentes et les plus pertinentes chez l'adulte. Une méta-analyse réalisée par l'équipe de Cusack a pu calculer que 64% des patients ne correspondaient plus aux critères de TSPT en fin de psychothérapie, avec [IC95% = 0.46 à 0.81], correspondant à une taille d'effet « large » comparativement au groupe contrôle. L'analyse se basait sur 3 études et un effectif total de 95 individus⁸. L'équipe de Haagen a aussi réalisé une méta-analyse en incluant 4 études et calculant un g de Hedges à 0,38, soit une taille d'effet « moyenne » comparativement au groupe contrôle¹⁹. Une étude clinique randomisée comprenant 55 sujets a observé que 60% de leur patient ne correspondaient plus aux critères de TSPT à la suite de la psychothérapie, soit une taille d'effet « large » avec un « d » de Cohen à 0,65 comparativement au groupe contrôle²⁰. Une méta-analyse plus ancienne menée par l'équipe de Bisson avait calculé un effet « important » de l'EMDR dans le traitement des TSPT en utilisant la différence moyenne standardisée (SMD). Il l'estimait à -1,51 [IC95% = -1,87 à -1,15] en se basant sur 5 études et un effectif total de 162 individus²¹. D'une façon générale, même si ces études ne sont pas toutes comparables dans leur méthodologie, il ressort que l'EMDR est une psychothérapie ayant fait preuve de son efficacité dans le traitement des TSPT. Par contre le niveau d'efficacité reste discuté à l'heure actuelle et a besoin de nouvelles évaluations de qualité pour venir renforcer la littérature.

Par ailleurs certains auteurs ont essayé de regrouper et d'analyser les études randomisées et contrôlées s'intéressant au traitement par EMDR des états induits par des abus durant l'enfance. Ils ne peuvent que constater le manque de données et d'études correctement construites dans ce domaine et ne peuvent tirer de conclusions fiables²². Quelques

années auparavant, un effet « large » de l'EMDR par rapport au groupe contrôle a été mis en évidence avec un g de Hedges à 0.76 [IC95% = 0.10; 1.42] mais basé sur seulement 2 études de faible effectif²³.

3. Retentissement biologique

L'EMDR a été étudié dès la mise en place de son protocole et de nombreux articles sont apparus pour débattre des mécanismes neurobiologiques induits lors de cette psychothérapie. Depuis 1987, pas moins de 300 articles et 95 revues ont été publiés, dans lesquels l'efficacité des phases de mouvements oculaires a souvent été remise en cause. A l'heure actuelle, nous manquons toujours de preuves robustes prouvant que les stimuli bilatéraux ont un rôle important dans l'efficacité de l'EMDR. En réalité la thérapie EMDR ne peut être réduite à ces « séries de stimuli bilatéraux », et comme détaillé plus haut, les séances d'EMDR comprennent de nombreuses phases très structurées et utilisent de nombreux principes psychothérapeutiques pouvant être observés dans d'autres psychothérapies du TSPT. Quoiqu'il en soit, la psychothérapie par EMDR, dans son ensemble, a bel et bien des retentissements biologiques observables qui seront présentés ci-dessous²⁴.

Un des principaux fondements théoriques de l'EMDR concerne la « désensibilisation » du souvenir traumatique. Du fait de la plasticité synaptique le souvenir traumatique est créé par l'association de différentes structures cérébrales, mises en interaction lors de l'évènement initial et l'établissement d'un réseau neuronal. La remémoration correspond à la réactivation de ce réseau par un nouveau stimulus, volontairement ou involontairement, en le plaçant dans un état labile et modifiable avant d'être à nouveau « consolidé ». La reconsolidation intègre alors de nouvelles données, notamment émotionnelles, et peut lors des remémorations dans un environnement non sécurisant comme lors des flashback ou des cauchemars accentuer la détresse émotionnelle liée au souvenir traumatique, devenant ainsi très difficile à atténuer²⁵⁻²⁷. Parmi les structures observées systématiquement, l'hippocampe participerait au stockage des informations cognitives et contextuelles tandis que l'amygdale jouerait un rôle dans le stockage des informations émotionnelles primaires²⁸. Plus précisément au niveau amygdalien, la création de souvenirs dépendrait en partie de l'état de phosphorylation ou de

déphosphorylation des récepteurs AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole). Un évènement traumatogène induirait une « surphosphorylation » des récepteurs AMPA amygdaliens, et dans le même temps, une baisse des capacités de phosphorylation dans l'hippocampe²⁹. Le souvenir serait alors comme piégé dans un état à prédominance émotionnelle, inaccessible à la mémoire déclarative. L'EMDR permettrait de favoriser la « déphosphorylation » des récepteurs sur les synapses situées dans l'amygdale³⁰. Cela permettrait par la même occasion de rééquilibrer les connexions entre l'hippocampe et l'amygdale, autrement dit, entre la mémoire émotionnelle et la mémoire cognitive³¹. Grâce aux séances d'EMDR, la part émotionnelle du souvenir traumatique deviendrait alors de moins en moins importante et la part cognitive serait développée³²⁻³⁴.

Un second fondement théorique se base sur l'utilisation de la mémoire de travail lors de séances d'EMDR, et plus particulièrement l'utilisation de la mémoire aversive qui permet d'éviter un stimulus mémorisé comme désagréable. Par définition la mémoire de travail est une mémoire très limitée en capacité, qui nécessite des répétitions et n'est que de très courte durée³⁵. Une séance d'EMDR nécessiterait une attention duale focalisée sur les stimulations sensorielles bilatérales en même temps que sur la mémoire aversive³⁶. Durant ces séances les stimulations sensorielles bilatérales viendraient utiliser une grande partie des capacités de la mémoire de travail, ne laissant que peu de capacités pour revivre le souvenir traumatique et permettrait ainsi une reconsolidation du souvenir atténuée en réactivité et en émotions^{37,38}. La remémoration d'un souvenir traumatique en association avec une réponse motrice à un stimulus externe entraînerait une modification de ce souvenir. Les individus étudiés présenteraient une plus grande réduction des émotions et de la réactivité du souvenir lors de stimuli par mouvements oculaires, comparativement aux autres stimuli bilatéraux utilisés^{39,40}.

Une autre hypothèse aborde le développement des connexions inter-hémisphériques passant par le corps calleux à la suite de séances d'EMDR qui serait favorisé par une alternance des stimulations entre l'hémisphère droit et l'hémisphère gauche. Cette théorie prend son origine dans des études réalisées lors des phases du sommeil, notamment lors de la phase « rapid eye movement » (REM) où la majorité des mouvements oculaires sont bilatéraux⁴¹. Il a été constaté durant cette phase que les

enregistrements EEG interhémisphériques sont augmentés, signifiant une augmentation de l'activité neuronale dans cette zone⁴². En parallèle il a été observé une diminution du volume du corps calleux chez les individus souffrants de TSPT ⁴³. D'où la conclusion indirecte que l'une des explications de l'efficacité de l'EMDR pourrait être d'induire une augmentation du volume du corps calleux et un retour à la normale chez les patients souffrant initialement de TSPT et traités par EMDR³⁴.

Certains retentissements physiologiques ont déjà pu être mis en évidence, en lien avec l'atténuation de la réaction neuro-végétative. Au décours d'une thérapie par EMDR il a été constaté que la fréquence cardiaque et la conductance cutanée sont diminuées, comparaison faite entre le début de l'intervention et la phase de rémission^{44,45}. Grâce à l'EEG et aux techniques d'imagerie fonctionnelle il a pu être observé une diminution de l'activité de la région dorso-latérale du cortex pré-frontal, déjà connu pour être à l'origine des réactions neuro-végétatives⁴⁶⁻⁴⁸. La baisse des concentrations d'hémoglobine oxygénée au niveau du cortex pré-frontal lors des nouvelles remémorations vient consolider l'hypothèse⁴⁹. L'EMDR induirait donc des modulations de l'activité du cortex pré-frontal, ayant pour effet une atténuation de la réaction neuro-végétative^{33,50}.

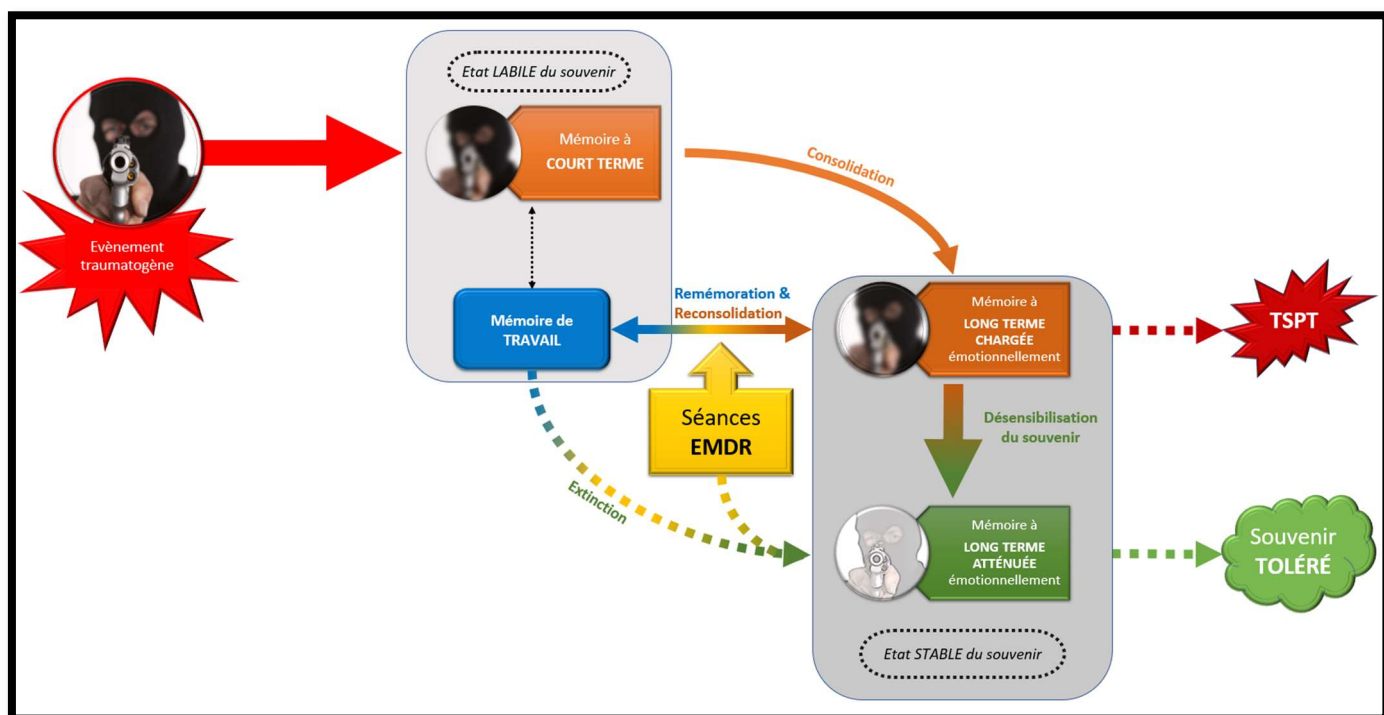


Figure 2 : Description des différentes phases du souvenir et de l'action d'une psychothérapie par Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR). L'évènement traumatogène est immédiatement intégré par la mémoire à court terme, dans un état décrit comme « labile ». Ce souvenir initial subit rapidement une consolidation vers la mémoire à long terme, en intégrant une charge émotionnelle forte. Sans psychothérapie le souvenir peut être remémoré spontanément le plaçant à nouveau dans un état labile, puis il sera reconsolidé en intégrant de nouvelles émotions présentes au moment de la remémoration et souvent négatives (peur, dégoût, angoisse...) hors d'un cadre thérapeutique sécurisant. L'EMDR permettrait principalement de réaliser les étapes de remémoration et de reconsolidation en aidant le patient à se sécuriser et permettant ainsi de répéter les étapes de reconsolidation avec des émotions plus neutres voir même positives. Au cours des séances d'EMDR et de leur répétition, le souvenir tendrait vers une mémorisation atténuée émotionnellement, « désensibilisée », et l'extinction de la réponse de peur permettrait au patient de conserver un souvenir mieux toléré et n'entraînant plus la symptomatologie du Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT).

C. Le cortisol dans le TSPT

1. Physiologie du cortisol

Le cortisol est une hormone stéroïde formant avec la cortisone la famille des glucocorticoïdes naturels. Comme les autres corticoïdes elle est produite par la glande surrénale et de façon plus précise dans la « zone fasciculée » qui la sécrète à partir d'un précurseur, le cholestérol.

Les glucocorticoïdes permettent l'adaptation du métabolisme, de la circulation, du sang et du système immunitaire à un stress comme par exemple une menace physique ou psychique grave. Le cortisol représente l'un des médias principaux entre l'intégration d'informations externes, de l'environnement, et le déclenchement de réactions corporelles en réaction à ces stimuli. Pour que cela fonctionne, la sécrétion de cortisol

doit être sous le contrôle d'une structure sensible à l'intégration de nouvelles informations, capable de réagir rapidement en cas de menace. Il s'agit de l'hypothalamus, qui a pour fonction d'orchestrer les réponses motrices viscérales et somatiques en fonction des besoins du cerveau. Pour communiquer avec le corps, l'hypothalamus utilise un « porte-voix », l'hypophyse. Ces deux structures forment un couple aussi bien sur le plan fonctionnel que sur le plan anatomique^{51,52}.

Le cortisol se trouve donc sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (axe HPA). Lorsqu'une information est reconnue comme stressante, le système péri-ventriculaire de l'hypothalamus libère la corticotropin-releasing hormone (CRH) dans un réseau de capillaires sanguins spécialisés dénommé « système porte » et reliant directement l'hypothalamus au lobe antérieur de l'hypophyse. La CRH déclenche alors la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) dans la circulation générale avec pour cible le cortex surrénalien et qui signalera la nécessité de sécréter du cortisol. La stimulation de la sécrétion d'ACTH par la CRH est favorisée par la présence de vasopressine, Arginine Vasopressin AVP, qui agira comme un catalyseur et lui-même majoré par la présence d'œstrogène⁵³. Le stress reste le principal stimulus de la sécrétion de cortisol dans le but de mettre en action le métabolisme et de lutter ou de s'extraire de la situation stressante. Il peut s'agir de stress physiologiques comme par exemple une hémorragie importante, une douleur majeure, la sécrétion d'adrénaline, ou de stress psychologiques comme par exemple des émotions hautement positives (être amoureux, la victoire d'une compétition), ou l'anxiété lors d'une confrontation avec la mort. De par ses propriétés lipophiles le cortisol peut aisément passer la barrière hémato-encéphalique et agir sur le cerveau. Or l'hippocampe, grâce aux nombreux récepteurs aux glucocorticoïdes qu'il exprime, est particulièrement sensible au taux de cortisol et permet une inhibition de la sécrétion de CRH et d'ACTH par un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, et indirectement sur sa propre sécrétion^{51,52}.

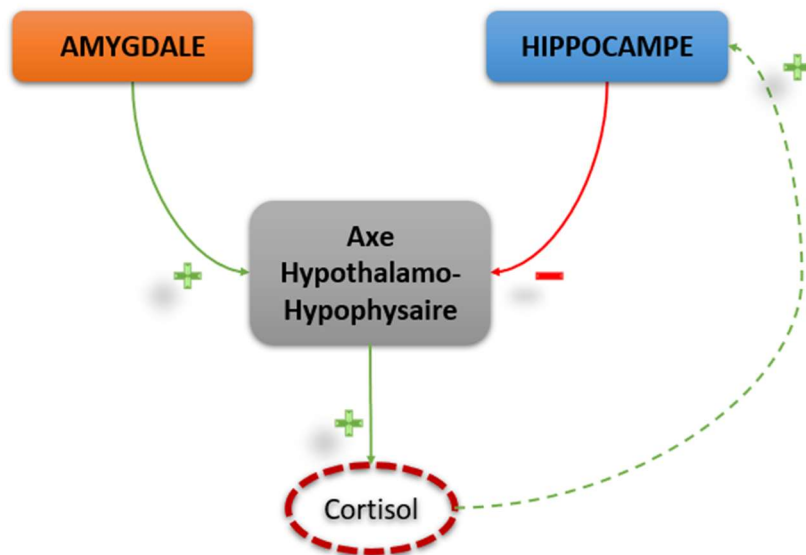


Figure 3 : Influence de l'Hippocampe et de l'Amygdale sur l'axe Hypothalamo-Hypophysaire (axe HPA) et sa sécrétion indirecte de Cortisol. L'amygdale, lorsqu'elle est activée, a la capacité de stimuler l'axe HPA et donc de favoriser la sécrétion de cortisol. L'hippocampe, lui, a la capacité d'inhiber l'axe HPA, notamment sous l'influence du cortisol qui peut alors exercer un rétrocontrôle négatif sur sa propre sécrétion et limiter une sécrétion excessive.

Lors de sa libération dans la circulation générale le cortisol a besoin de transporteurs compensant ses propriétés hydrophobes tels que l'albumine et la cortisol binding globulin (CBG). Au niveau des tissus cibles, et particulièrement du cerveau, le cortisol agit par l'intermédiaire des récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) préférentiellement situés dans le cytoplasme. La fixation du cortisol au GR entraîne un changement de conformation du complexe et permet sa fixation sur le noyau cellulaire. Cette localisation nucléaire lui permet d'interagir avec l'acide désoxyribonucléique (ADN) de la cellule et de favoriser ou d'inhiber la production protéique de gènes cibles. Le cortisol génère de multiples changements dont voici les plus importants : il augmente la glycémie, la cholestérolémie et la triglycéridémie, il stimule le catabolisme protéique, il inhibe les ostéoblastes induisant une balance calcique négative jusqu'à une ostéopénie ou une ostéoporose, il augmente la pression artérielle et la pression intraoculaire, il inhibe la réponse immunitaire, il induit des dépressions, des agitations, des états délirants (rarement), il altère la mémoire et les fonctions cognitives, il augmente les sécrétions acides du tube digestif, et il induit une hypothyroïdie centrale, un hypogonadisme hypogonadotrope et une inhibition somatotrope⁵².

Les glucocorticoïdes endogènes disposent d'une importante affinité pour les récepteurs aux minéralocorticoïdes (MR) alors que les GC de synthèse ne disposent que d'une affinité négligeable pour les MR. Les MR agissent de la même façon que les GR, c'est-à-dire en influençant la transcription de gènes cibles. Les MR ne semblent pas jouer un rôle majeur dans la boucle de régulation du stress mais seraient nécessaires au maintien des neurones dans un état viable. Ils sembleraient impliqués dans les actions rapides des GC rediscutées plus bas dans ce papier, notamment en induisant un état d'excitabilité neuronale au niveau de l'hippocampe suffisant pour répondre rapidement au danger présent et sélectionner la réponse à prioriser⁵⁴.

En temps normal la sécrétion du cortisol suit un rythme nyctéméral qui anticipe le réveil et l'endormissement, c'est-à-dire maximale dans les premières heures du jour classiquement entre 7h et 9h puis décroît lentement au cours de la journée pour atteindre un niveau minimal entre 23h et minuit^{52,55}.

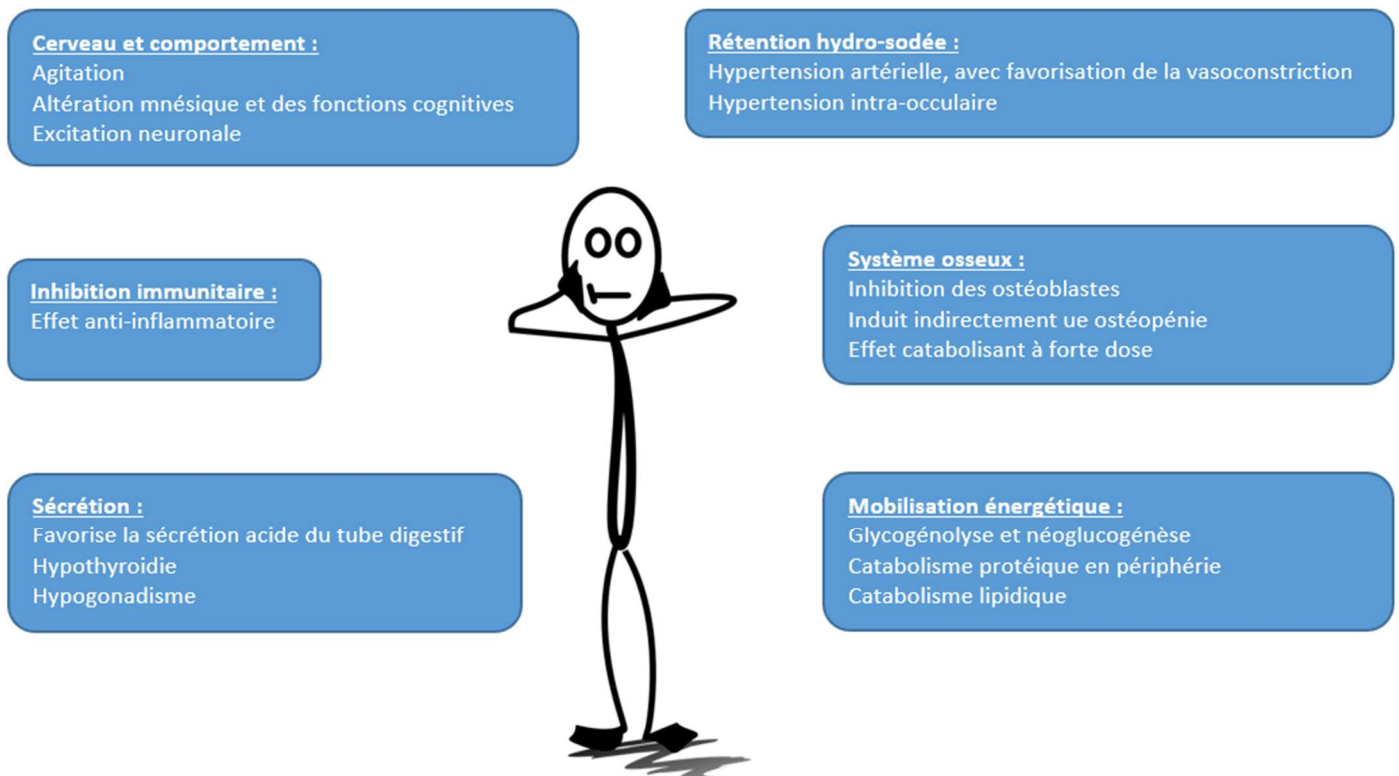


Figure 4 : Présentation des effets du Cortisol

2. Le cortisol lors de la phase aiguë du TSPT « pré-TSPT »

Une situation de confrontation à la mort est considérée comme un événement stressant par notre cerveau, ce qui déclenche une sécrétion de cortisol dans les quelques minutes qui suivent.

Au niveau cérébral, les données sur les effets du cortisol lors de la phase aiguë d'un épisode stressant restent contradictoires. Des études décrivent que le cortisol agirait de façon positive sur la mémorisation du souvenir lors de la phase aiguë alors que d'autres études rapportent un effet négatif⁵⁶. La théorie la plus développée est qu'au niveau de l'hippocampe, l'action du cortisol sur la mémorisation à long-terme, la plasticité synaptique et les capacités d'apprentissage respecterait un modèle de « U inversé » où les taux très bas et les taux très hauts de cortisol induiraient des effets négatifs alors que les taux médians seraient les plus bénéfiques (figure 5). La durée d'exposition est aussi considérée comme l'un des facteurs importants dans le sens où le maintien de taux élevés de cortisol ne doit pas se prolonger de façon trop importante. Une augmentation du cortisol jusqu'à des taux considérés comme médians dans les premières minutes et heures suivant l'évènement est liée à une consolidation plus forte du souvenir alors qu'à l'inverse, des taux trop hauts ou trop bas de cortisol altèreraient les capacités de consolidation^{57,58}. Puis, le maintien sur plusieurs jours de taux de cortisol élevés, y compris ceux considérés médians dans les premières minutes, favoriserait les processus plus lents au niveau des promoteurs des gènes concernés interférant avec les capacités de remémoration du souvenir^{56,59}. De plus, il apparaît que les effets positifs du cortisol sur la consolidation du souvenir lors de la phase aiguë de stress sont conditionnés par l'activation du système sympathique et un état d'hypervigilance dans le même temps. Par exemple, les modèles animaux ont montré que l'administration d'antagonistes bêta-adrénergiques durant ou directement après un événement stressant viendrait bloquer les effets des glucocorticoïdes sur la consolidation du souvenir et la stimulation du système noradrénergique par de la yohimbine viendrait favoriser la mémorisation induite par les glucocorticoïdes. A l'inverse les glucocorticoïdes n'auraient pas d'action significative sur la consolidation du souvenir lors d'évènement émotionnellement neutre chez l'homme³⁴. Le cortisol se fixant sur les GR agirait tel un « tampon » et viendrait

atténuer les actions du système nerveux sympathique au niveau cérébral. Dans ces conditions, il faciliterait les processus d'extinction de la peur.

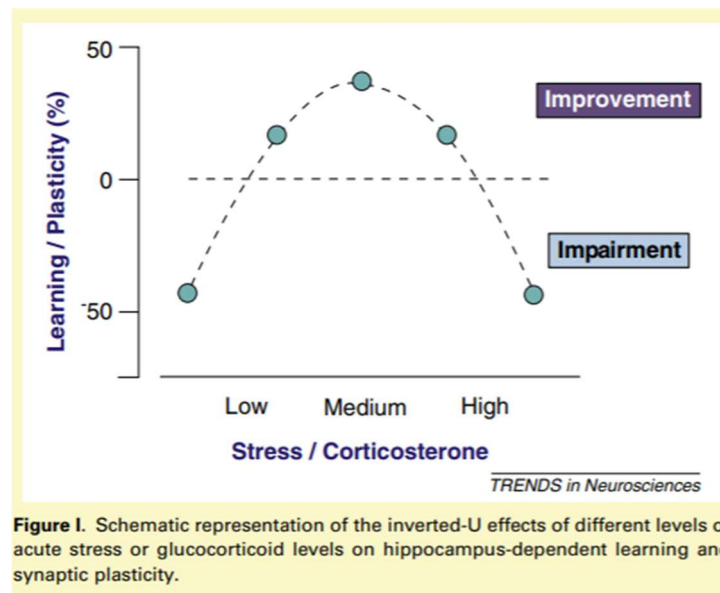


Figure 5 : Représentation schématique de l'effet de U-inversé concernant les capacités de mémorisation et la plasticité synaptique au niveau de l'hippocampe en fonction du niveau de stress aigu ou du niveau de glucocorticoïdes présents. « Improvement » signifie « amélioration » et « Impairment » signifie « altération ». Sandi, C. (2011). Glucocorticoids act on glutamatergic pathways to affect memory processes. *Trends in Neurosciences*

Le cortisol induit une réponse à deux vitesses (figure 6), la première par ses effets directs et rapides sur l'excitabilité neuronale permettant de favoriser les communications interneuronales dans les régions cérébrales les plus essentielles comme la région limbique et la seconde par son action plus lente sur le génome modifiant l'état physiologique du sujet et ses comportements⁶⁰. Plus particulièrement au niveau de la plasticité synaptique et de la consolidation du souvenir, la première correspondrait à son action facilitatrice sur la neurotransmission glutamatergique et ses récepteurs AMPA, de façon conjointe avec le système noradrénergique, et la seconde correspondrait à son action inductrice au niveau des gènes codant les protéines de la neuroplasticité, par exemple « CREB » (AMP-responsive element-binding protein). Le moment de relais entre ces deux phases est estimé à environ 1 heure après l'évènement⁵⁶.

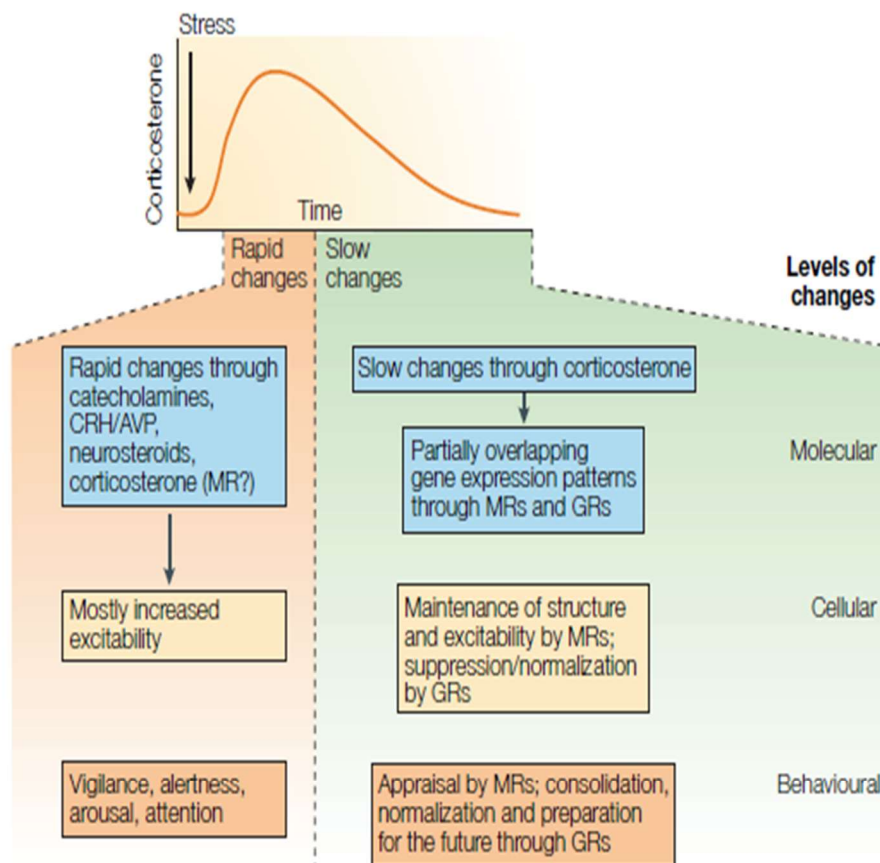


Figure 1 | Time course of cellular responses to stress hormones. Activation of the hypothalamic–pituitary–adrenocortical (HPA) axis by stress leads to a temporary rise in circulating corticosteroid levels, as exemplified by the changes in hormone levels over time shown in the graph (see also BOX 1). The hormone levels are usually normalized by 2 h after the onset of the stress. In the early phases of the stress response, when the corticosteroid levels rise, fast-acting agents (such as catecholamines, neuropeptides and possibly corticosterone itself) contribute to an adequate response to the stressor, which leads to enhanced vigilance, alertness, arousal and attention. Gradually, gene-mediated corticosteroid effects take over through the transcriptional regulation of specific sets of genes by the mineralocorticoid and glucocorticoid receptors (MRs and GRs, respectively). This affects cellular function in cells that carry these receptors, such as CA1 hippocampal cells. Typically, the dose-dependence curve of these cells for the hormone is U-shaped. The MR- and GR-mediated actions affect structural integrity and excitability, and proceed in a coordinated manner, which is linked in time to a particular stage of information processing. The MR is mostly responsible for the maintenance of the stress-related neural circuits, and is implicated in the appraisal of sensory information and its organization, whereas the GR is important for the normalization of homeostasis and the storage of information in preparation for future use. AVP, vasopressin; CRH, corticotropin-releasing hormone.

Figure 6 : Réponse cellulaire aux hormones du stress en fonction du temps. La stimulation de l'axe hypothalamo–hypophyso–surrénalien lors d'un signal de stress entraîne une majoration temporaire de la sécrétion de cortisol. Il faut environ 2h pour revenir à un niveau homéostatique. Immédiatement après la perception du stimulus stressant, lorsque les taux de cortisol circulants sont encore en majoration, des agents sont rapidement produits tels que les catécholamines, les neuropeptides et possiblement le cortisol lui-même afin d'induire des comportements d'hypervigilance, d'hyperréactivité, de mise en alerte et d'attention accrue. Progressivement la réponse médiée par les gènes se met en place, la transcription des gènes spécifiques est régulée par les récepteurs aux minéralocorticoïdes (MR) et aux glucocorticoïdes (GR). Les régulations induites par les MR et GR modifieront l'organisation et l'excitabilité des cellules cibles, notamment au niveau de l'hippocampe, influençant les capacités de mémorisation des informations. Les MR sont principalement impliqués dans le maintien des circuits neuronaux liés au stress et dans l'augmentation de sensibilité aux informations sensibles et leur organisation. Les GR sont eux principalement impliqués dans le retour à l'homéostasie et le stockage des informations afin de pouvoir les réutiliser à l'avenir. De Kloet, E. R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005).

D'une façon générale, les sujets présentant les taux basaux de cortisol les plus bas dans les heures suivant un évènement potentiellement traumatogène seraient les plus à risque de développer un TSPT sur le long terme^{34,59}. Il est même formulé l'hypothèse suivante, les taux bas de cortisol pourraient être préexistant à l'évènement traumatogène et représenter un facteur de vulnérabilité important dans le développement du TSPT. Ces taux bas de cortisol pourraient être le résultat de facteurs de stress traumatiques antérieurs, inhérents à chaque sujet et qui les rendraient vulnérables^{61,62}. D'où l'importance de prendre du temps pour analyser l'histoire traumatique de chaque patient qui présente un facteur de risque pré-traumatiques majeur. Une méta-analyse vient cependant nuancer cette théorie en ne considérant pas la baisse des taux de cortisol comme un élément prédictif de TSPT. Seule la majoration de la fréquence cardiaque immédiatement après l'évènement a été retenue comme élément prédictif précoce significatif⁶³.

Il a été montré que les patients ayant reçu des doses de glucocorticoïdes dans les heures suivant un évènement potentiellement traumatogène développaient moins de TSPT au décours. Par exemple, chez les patients en choc septique, l'administration de prednisone était associée à une réduction des souvenirs traumatiques⁶⁴. Une étude a montré que de fortes doses d'hydrocortisone dans les quelques heures suivant un évènement réduisait de façon significative le développement de TSPT par la suite. De façon préventive, l'équipe de Zohar a montré que l'administration d'hydrocortisone dans les 6 heures suivant un évènement potentiellement traumatogène réduit de façon significative le développement de TSPT a posteriori^{34,65}.

En contrepartie, les taux importants de cortisol dans les premières semaines et premier mois pourraient être à l'origine de la perte de volume des hippocampes constatée par imagerie fonctionnelle, de façon bilatérale⁶⁶. En effet, des taux importants et prolongés de glucocorticoïdes ont montré une neurotoxicité importante induisant une dégénérescence des neurones hippocampiques par perte du nombre de neurones, par atrophie dendritique et par diminution de la neurogénèse⁶⁷⁻⁶⁹. Il reste cependant difficile de déterminer si les hippocampes de volumes réduits chez les patients souffrants de TSPT étaient « pré-existant » à l'évènement traumatogène, ou alors s'il s'agit d'une diminution

secondaire à l'évènement lui-même. Des hippocampes de volumes réduits pourraient aussi représenter un facteur de risque de TSPT, induit par d'autres mécanismes ou des stress plus anciens^{67,68}.

3. Le cortisol lors de la phase chronique à la suite d'un évènement unique

Il est maintenant solidement établi que les sujets ayant développé un TSPT de façon chronique ont des taux plasmatiques de base en catécholamines plus élevés que la population générale et, à l'inverse, des taux plasmatiques de base en cortisol plus bas^{32,34,59,67,70}.

La baisse des taux de cortisol a pu être confirmée à travers différentes méthodes de dosage, dont le dosage sanguin, le dosage salivaire, le dosage urinaire et le dosage dans les cheveux^{61,71-74}.

Dans certaines études, les taux de base en cortisol sont corrélés à la sévérité de la symptomatologie, plus le taux de base est bas et plus la symptomatologie du TSPT est importante, notamment en ce qui concerne les reviviscences et l'hypervigilance⁷⁵⁻⁷⁸.

Plusieurs études ont montré une augmentation significative du freinage de l'axe hypothalamo-hypophysaire chez les patients présentant un TSPT à la suite de l'injection de faible dose de dexaméthasone, un glucocorticoïde de synthèse⁷⁹. Cela suggère une hyperréactivité du rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes sur les sécrétions de CRH et d'ACTH chez les patients avec un TSPT, probablement par une augmentation de la sensibilité des GR^{59,80}. D'autres études *in vitro* observent les mêmes résultats en mesurant la sensibilité des GR situés sur des leucocytes de patients souffrants de TSPT, en révélant une plus grande diminution du nombre de GR en réponse à de faible dose de dexaméthasone³⁴. La réponse de l'organisme à un nouvel évènement stressant serait donc hypersensible, en « alerte » constante, et pourrait être à l'origine des taux de base en cortisol faibles³².

De façon étonnante par rapport aux observations faites sur le cortisol, des taux de CRH élevés dans le liquide céphalo-rachidien sont observés chez les patients souffrant de TSPT^{59,80}. Or les dosages des taux de base d'ACTH n'ont pas mis en évidence de différence

avec les sujets sains et les tests à la dexaméthasone observent un freinage comparable entre l'ACTH et le cortisol⁸¹. Ces découvertes suggèrent, de façon non exclusive, un freinage par le cortisol plus important au niveau de l'hypophyse sur l'ACTH qu'au niveau de l'hypothalamus sur le CRH et une sécrétion de cortisol au niveau surrénalien insuffisante comparativement à la sécrétion d'ACTH de l'hypophyse³⁴. De plus, chez l'animal, des études ont pu montrer que l'activité excessive du CRH était un facteur clé dans l'induction d'un TSPT et des troubles anxieux d'une façon plus générale. L'administration de CRH chez les rats a produit une symptomatologie de TSPT^{53,82}.

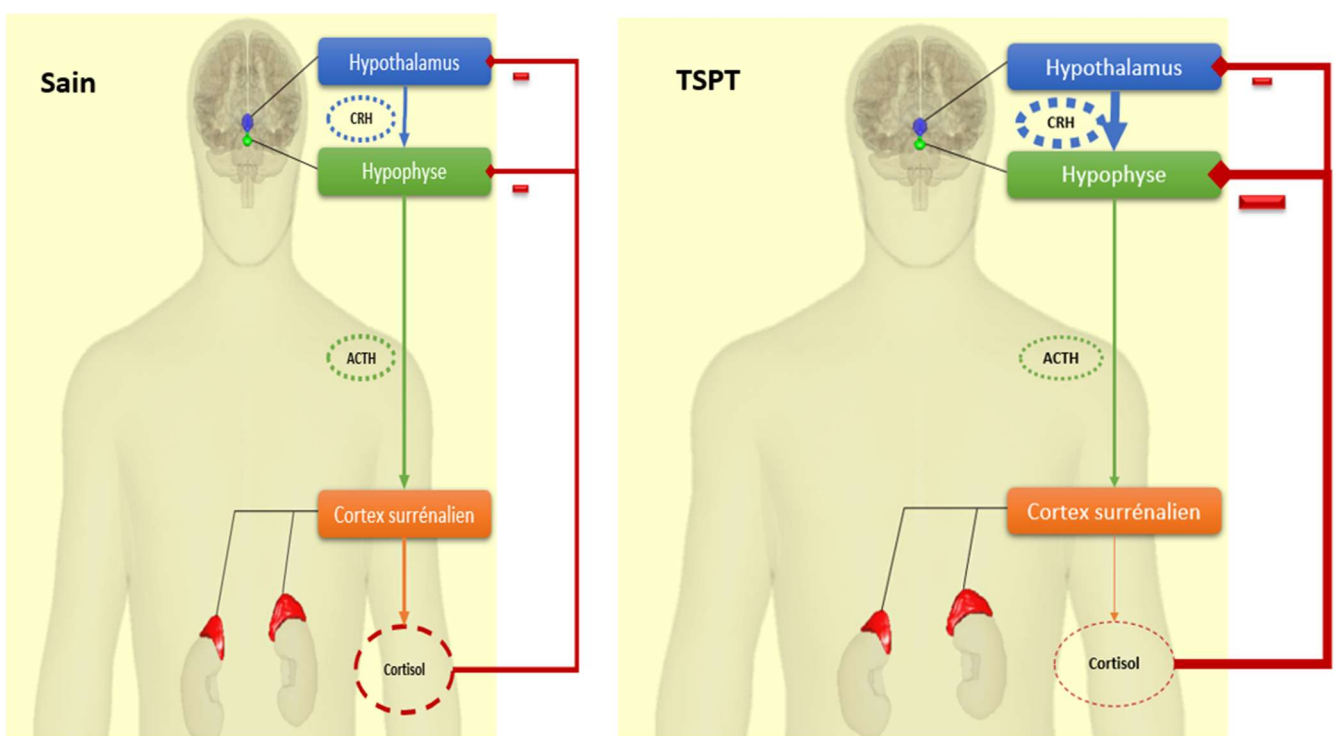


Figure 7 : Modification de la boucle de régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien lors d'un Trouble de Stress Post-Traumatique. Sur la figure de gauche est présentée la boucle de régulation chez un sujet sain et à droite celle chez un sujet atteint de TSPT. L'hypersensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes situés sur l'hypothalamus et l'hypophyse chez un sujet avec TSPT induit un rétrocontrôle plus important de la part du Cortisol. Probablement avec une action inhibitrice majorée au niveau de l'hypophyse. La sécrétion de Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) est plus importante chez le sujet TSPT et à l'inverse, la sécrétion d'ACTH est diminuée. Au niveau surrénalien chez le sujet TSPT, la sécrétion de Cortisol est anormalement basse, probablement en lien avec une stimulation plus faible par l'ACTH et une réponse plus faible du cortex à l'ACTH.

Classiquement, une perte ou une diminution de fonction d'un tissu est associée à une réduction de son volume. En ce qui concerne la glande pituitaire, et malgré le peu d'études s'intéressant au retentissement sur son volume, il semblerait qu'il soit inversement proportionnel à l'âge des sujets et à la durée du TSPT. Plus un sujet est âgé

et/ou avec un TSPT chronique de longue date, plus sa glande pituitaire serait altérée et de petite taille⁸³.

Sur le court terme et à la suite d'une remémoration de l'évènement traumatogène, la réactivité du système de stress et la sécrétion de cortisol sont significativement augmentés chez les patients ayant développé un TSPT comparativement aux patients ayant vécu le même évènement sans développer de TSPT⁷⁸. Puis au cours du temps, la sensibilité des GR augmente et les taux basaux de cortisol diminuent. La réponse au stress serait importante immédiatement après l'évènement, puis progressivement, la sensibilité de l'axe HPA au rétrocontrôle négatif exercé par les glucocorticoïdes s'accentuerait et les taux basaux de cortisol s'atténueraient^{77,84-86}. En ciblant l'hyperréactivité de l'axe HPA, une équipe de recherche a pu observer que le taux de cortisol au réveil, la « cortisol awakening response » (CAR) reflétant la réactivité de l'axe HPA, était un élément prédictif de la survenue de dissociation au moment de l'évènement traumatique⁸⁷. Cela vient consolider l'idée que l'hyperréactivité de l'axe HPA joue un rôle central dans la symptomatologie liée à un évènement traumatique.

Chez un patient souffrant de TSPT le cortisol permet d'activer par l'intermédiaire des GR toute une série de gènes avec des rôles très différents. Parmi eux, des gènes codant pour des enzymes impliquées dans la synthèse d'allopregnanolone et de NPY, deux molécules potentiellement impliquées dans les processus de résilience. Jusqu'à présent, il n'a pas été observé de gène ou d'allèle associé au TSPT avec une puissance satisfaisante et concernant l'axe HPA⁸⁸⁻⁹⁰. Il n'a pas non plus été mis en évidence de polymorphisme de GR associé au TSPT^{91,92}. Un lien intéressant a tout de même été fait avec la neuroplasticité et le gène BDNF⁹⁰.

En intégrant ces dernières données certains auteurs ont tenté d'établir un modèle des taux de cortisol au cours de la vie d'un sujet victime de plusieurs évènements traumatogènes (figure 8). Chaque évènement vécu représenterait une vulnérabilité pour les suivants, majorant progressivement le risque pré-traumatique au cours de la vie du sujet^{61,93}. Ce modèle permet de garder une vision d'ensemble du sujet et souligne

l'importance de la temporalité dans la succession des évènements, renforçant la nécessité de récupérer l'ensemble de l'histoire traumatique du sujet.

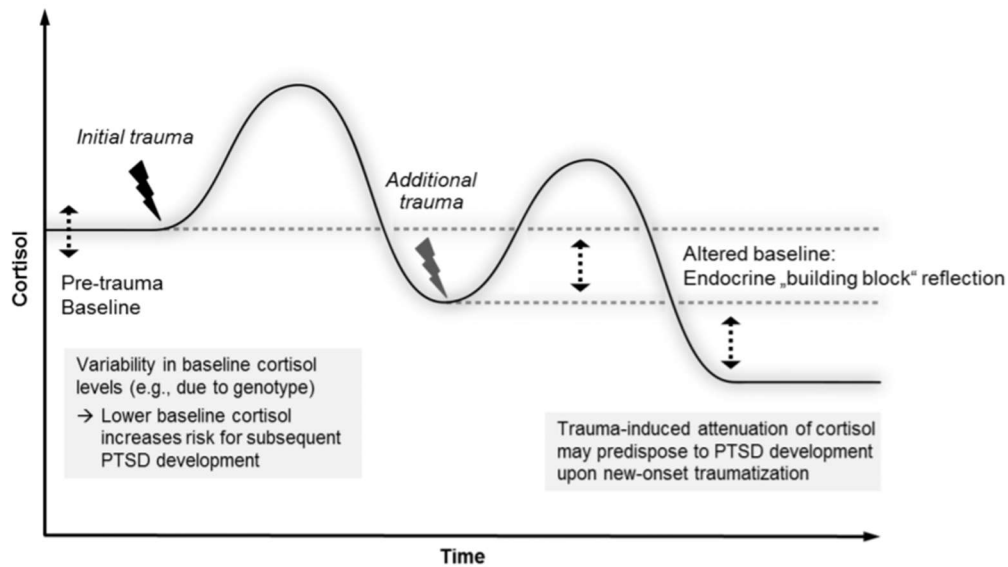


Figure 1 Integrative model linking long-term cortisol secretion, traumatization and subsequent PTSD development. It is proposed that trauma exposure induces an initial upregulation of cortisol secretion which, over time, turns into a dose-dependent attenuation that may occur with or without the presence of PTSD. The variability in cortisol levels before traumatization (both initial and follow-on trauma) may be an important factor contributing to differential PTSD vulnerability. This may be explained by central glucocorticoid-mediated effects on the processing of trauma-related memories (e.g., Holz et al., 2014). Combined, these postulated processes may provide a psychoendocrine mechanism underlying previous findings of a dose-response relationship between the number of different lifetime traumatic events and the severity of PTSD symptoms (i.e., "building block effect"; Neuner et al., 2004).

Figure 8 : Modèle intégratif faisant le lien entre la sécrétion de cortisol au long terme, les évènements traumatiques et le développement d'un TSPT sous-jacent. L'exposition à un évènement traumatique induirait initialement une majoration de la sécrétion de cortisol qui, au cours du temps, évoluerait vers une diminution du taux de base en cortisol comparativement aux taux avant l'évènement, avec ou sans symptomatologie de TSPT. La variabilité des taux de cortisol avant l'évènement traumatique serait un facteur déterminant dans la vulnérabilité au TSPT. Cela pourrait être expliqué par l'effet glucocortico-médié au niveau central sur les processus de mémorisation du souvenir traumatique. Ces processus théoriques pourraient représenter un mécanisme psychoendocrinien expliquant les découvertes précédentes qui suggéraient que la sévérité des symptômes de TSPT serait liée au nombre d'évènements traumatiques au cours de la vie du sujet⁶¹.

Pour résumer, les individus développant un TSPT à la suite d'un évènement traumatogène auront un taux de base de catécholamines plus haut que la population générale et un taux de base de cortisol plus bas. Bien que les mécanismes neurobiologiques ne soient pas complètement élucidés à l'heure actuelle, le cortisol semble jouer un rôle clé dans

l'apparition d'un TSPT et dans la prédisposition à développer un TSPT lors d'évènements futurs.

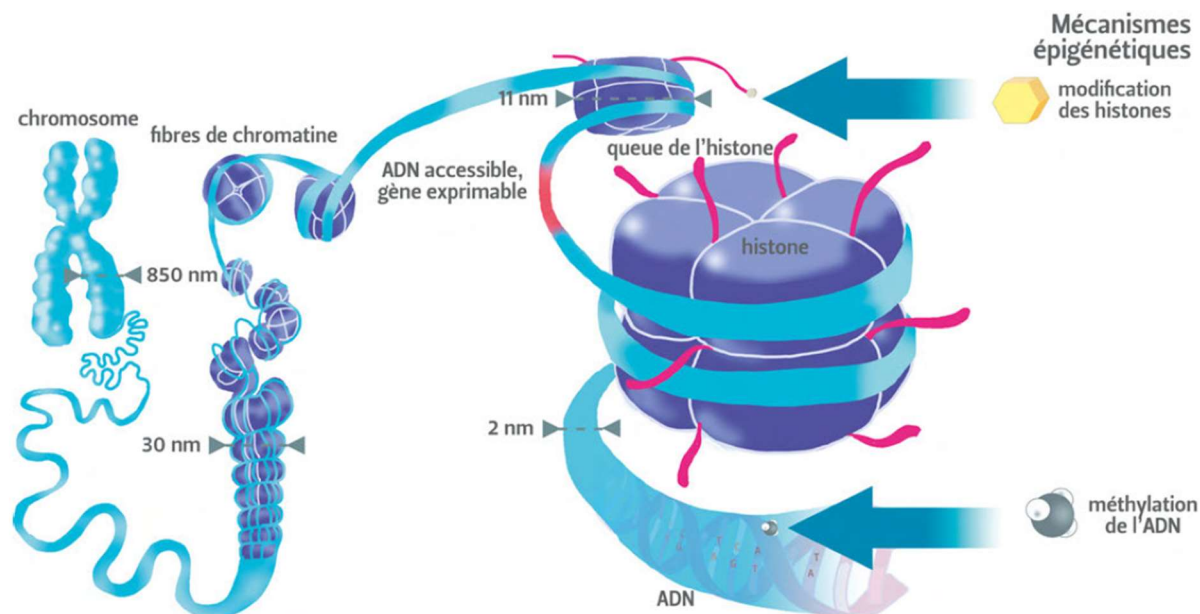
4. Le cortisol chez les patients ayant subi des maltraitances dans l'enfance

Dans le cas de patients ayant subi des maltraitances durant l'enfance, le plus souvent à répétition, les conséquences des traumatismes sont plus profondes. Ces individus ont grandi dans un climat de peur et de violence et ont développé un système adapté à cet environnement. Cela nécessite de trouver un métabolisme pouvant réagir rapidement à des stimuli stressants très fréquents et le plus souvent prolongés dans le temps.

L'enfance est une période sensible avec la croissance rapide des organes, dont le cerveau, et l'établissement accentué de connexions et de synapses. Il est aisé de penser que des évènements particulièrement marquant survenant au cours de cette période puissent induire et orienter le développement cérébral vers des traits de personnalité ou des comportements particuliers qui perdureront à l'âge adulte⁹⁴.

Les études s'intéressant directement aux associations entre les taux de cortisol et des évènements de vie graves restent difficiles à interpréter et ambivalentes, certaines retrouvent une augmentation, d'autres une diminution. Les sujets ayant subi des maltraitances considérées comme graves durant leur enfance auraient tendance à développer une modification du cycle de sécrétion du cortisol, avec un aplatissement de la courbe de sécrétion diurne et une atténuation du pic matinal⁹⁵⁻⁹⁸.

Les principales modifications constatées sont épigénétiques, c'est-à-dire que l'environnement a eu un impact sur la façon d'exprimer le génotype, sur le phénotype. L'adaptation épigénétique se fait essentiellement par l'intermédiaire de la méthylation de l'ADN ou par l'acétylation des histones, en d'autres termes, en régulant l'accès à la partition génétique sans la modifier elle-même.



Ill. 1: Les mécanismes épigénétiques auraient, semble-t-il, une grande influence sur l'apparition de maladies psychiques. Deux des mécanismes épigénétiques principaux sont la méthylation de l'ADN et la modification des histones, ces «bobines» autour desquelles le brin d'ADN est enroulé. Les groupements méthyle peuvent se lier aux nucléotides de l'ADN et inactiver un gène, les groupements acétyle se lient aux histones et modifient la lecture du gène.

SWISS DENTAL JOURNAL SSO VOL 126 10-2016

D'une façon générale, les maltraitances ou négligences durant l'enfance sont la source de nombreuses études, notamment au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de la réponse cortico-médiée. Chez ces individus, la réponse au stress se trouve prolongée. A l'âge adulte il faudra plus temps à un sujet ayant subi des maltraitances durant son enfance pour retrouver son niveau de stress homéostatique à la suite d'un nouvel événement stressant. Cet allongement du temps de retour à l'homéostasie semble lié à la diminution du nombre de GR exprimés au niveau de l'hippocampe. Les promoteurs des gènes des GR sont hyperméthylés et avec la diminution du nombre de GR synthétisés par l'hippocampe, le rétrocontrôle exercé par le cortisol n'est plus aussi efficace^{94,99-102}. Lorsque l'environnement stressant disparaît, ces sujets resteront de façon plus durable dans un état de stress, avec des taux de cortisol importants, et le retour à la normale se trouve ralenti. Leur réponse comportementale est comparable à celle des sujets atteints de TSPT, sous-tendue par une réponse biologique différente. Il est établi que les maltraitances durant l'enfance restent un facteur de risque majeur de TSPT à l'âge adulte^{32,103}.

Des sites épigénétiques spécifiques sont plus particulièrement ciblés par la recherche, sans avoir pour le moment permis d'établir d'association solide avec les TSPT. Une étude de grande ampleur, epigenome-wide association studies (EWAS), a permis de déterminer des directions de recherche. Par exemple une hyperméthylation des promoteurs du gène NR3C1 (nuclear receptor subfamily 3 group C member 1), codant pour le GR, a pu être observé de façon répétée lors des études chez des adultes ayant été victimes de maltraitements durant l'enfance. Encore plus spécifiquement, l'exon 1_F ressort le plus fréquemment chez l'homme¹⁰⁴. A l'inverse chez le rat, les promoteurs de NR3C1 sont retrouvés hypométhylés chez ceux ayant bénéficié d'un maternage de qualité durant l'enfance. Cette méthylation faible au niveau des promoteurs de NR3C1 est associée à une expression importante de GR au niveau de l'hippocampe favorisant une réponse de qualité par l'axe HPA lors d'un stress⁵³. Un lien épigénétique intéressant a pu être fait entre les maltraitements durant l'enfance et les comportements suicidaires, notamment par le biais du promoteur du gène NR3C1. L'expression de NR3C1 au niveau hippocampique était considérablement diminuée chez les patients avec une histoire de vie maltraitante durant l'enfance^{105,106}. Il a aussi pu être observé un risque plus important de développer un trouble psychiatrique à l'âge adulte (surtout dépression ou trouble anxieux) en cas de maltraitance durant l'enfance de façon corrélée à une diminution de la méthylation du gène FKBP5, qui code pour une protéine co-chaperone inhibitrice des GR¹⁰⁷.

Sur le plan génétique de l'axe HPA, FKBP5 reste une des cibles privilégiées des recherches de par son émergence régulière en tant que facteur de risque de TSPT. Ce gène code pour un co-chaperon des récepteurs au glucocorticoïdes inhibant leur action et dispose d'une importante variété d'allèles. Il est aussi connu pour intervenir dans de nombreuses pathologies psychiatriques dont l'état dépressif caractérisé, les processus suicidaires et les troubles anxieux. Le plus probable est que ce gène, selon ses différentes formes d'allèles, représente une vulnérabilité au stress générale et que l'environnement de l'individu l'aiguille vers telle ou telle pathologie psychiatrique^{53,90}. D'autres gènes d'intérêts ont été étudiés avec des résultats encore trop peu probants. Il s'agit du CRHR1 codant pour des récepteurs du CRF et du ADCYAP1R1 codant pour un récepteur à la

PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase Activating Polypeptide)^{53,90}. Des modifications génétiques ont pu être mise en évidence concernant les systèmes sérotoninergiques, dopaminergiques et la neuroplasticité avec le gène BDNF⁹⁰.

Il est bon de savoir que ces modifications épigénétiques peuvent se transmettre de génération en génération. Il est observé que cette hérédité peut aller jusqu'à la 3^{ème} génération^{62,108}. Encore une fois cela vient soutenir l'importance du temps consacré à la récupération des antécédents familiaux de maltraitance, voire même, d'informations sur l'état de santé des plus jeunes générations, sur l'état de santé des enfants et petits-enfants.

Pour finir nous aborderons deux points supplémentaires. Premièrement, le système nerveux central interagi avec le système immunitaire par le biais de l'axe HPA et du système nerveux autonome. Les évènements de vie négatifs durant l'enfance seraient liés à une augmentation de l'activité du système immunitaire à l'âge adulte, notamment sur la voie concernant IL-6^{109,110}. Cela viendrait conforter une vulnérabilité aux pathologies du système immunitaire chez les individus ayant subis des maltraitances durant l'enfance. Deuxièmement, il a été observé que les individus ayant subi des maltraitances durant l'enfance disposent d'une neurogénèse amoindrie au niveau de l'hippocampe, ce qui vient faire écho à la baisse du volume hippocampique chez les sujets TSPT. Il devient de plus en plus probable qu'une vulnérabilité au TSPT soit préétablie chez les sujets ayant subie des maltraitances durant l'enfance^{94,111}. D'autres études constatent aussi une altération des neuromédiateurs comme la sérotonine, la dopamine ou le glutamate, et une majoration de l'agressivité avec une tendance aux comportements suicidaires et anti-sociaux¹¹²⁻¹¹⁴. Il est de plus en plus pertinent de penser que les capacités exprimées à l'âge adulte soient prédéterminées lors des premières années de vie, selon la partition génétique dont dispose l'individu et selon l'environnement dans lequel il aura la possibilité de la jouer. Bien que ces précisions soient particulièrement passionnantes elles s'écartent du l'objectif actuel et ne seront pas abordées dans ce papier.

Pour résumer, les maltraitances durant l'enfance induisent des modifications neurobiologiques, génétiques et épigénétiques conférant aux individus une vulnérabilité

dans la gestion du stress. A la suite d'un évènement traumatogène ces individus seront plus à risque de développer une symptomatologie de TSPT, et probablement de façon plus prolongée. La prise en soins psychothérapeutique devra donc s'y ajuster.

5. Le cortisol lors des psychothérapies du TSPT

Peu d'études se sont clairement penchées sur la question du retentissement des soins sur les taux de cortisol, ce qui limite l'interprétation des résultats. Il a tout de même été trouvé une majoration des faibles taux basaux de cortisol au décours d'une psychothérapie, EMDR et autres psychothérapies réunies^{75,115,116}. Il est intéressant de s'apercevoir que le degré de dépression comorbide pourrait influencer les taux de cortisol, en les « compensant », ce qui correspond aux données habituellement observées dans la dépression avec des taux basaux de cortisol augmentés⁵³.

D'autres auteurs ont étudié les taux de cortisol salivaire récupérés immédiatement à la fin de la séance d'exposition lors de la psychothérapie. Les résultats montrent une diminution du cortisol salivaire, en comparant les taux en début de psychothérapie et ceux en fin¹¹⁷. Dans un but de standardisation, d'autres études se sont intéressées au « cortisol awakening response » (CAR) qui s'intéresse au taux de cortisol au réveil et à la réactivité de l'axe hypothalamo-hypophysaire en réponse à un évènement considéré comme stressant, la lecture d'un script de l'évènement traumatogène par exemple. Ces résultats vont dans le même sens, ils suggèrent une réaction de stress de moins en moins intense en réponse aux remémorations de l'évènement traumatique au cours de la psychothérapie, la réactivité du système de stress semble atténuée^{118,119}. Cependant ces résultats restent encore à consolider devant les résultats contradictoires d'autres études, ne constatant pas de différences significatives au cours de la psychothérapie. Il est aussi constaté sur le long terme que les patients en rémission de leur TSPT ont une réactivité de l'axe HPA moindre et des taux basaux de cortisol qui remontent, à l'inverse des patients avec une majoration ou une stabilisation de leur symptomatologie de TSPT^{86,120,121}.

D'autres auteurs ont relevé une relation entre les taux de cortisol et la qualité de la réponse à la psychothérapie. C'est-à-dire que les patients répondant le plus

favorablement à la psychothérapie par exposition prolongée correspondaient à ceux ayant les taux de cortisol les plus importants en réponse à une exposition par lecture de script en pré-psychothérapie. Cela suppose que des taux de cortisol importants en réponse à un évènement stressant favoriseraient les soins par psychothérapie⁷⁵.

Certains auteurs ont pu aller encore plus loin en utilisant les glucocorticoïdes comme moyens de potentialiser la réponse à la psychothérapie, pour cela ils ont utilisé l'Hydrocortisone¹²² en association aux TCC ou à l'EMDR. En effet elle pourrait avoir un intérêt en administration 20 minutes avant les séances d'exposition en imagination. Cette étude randomisée en double aveugle étudiait un groupe de 12 individus atteints de TSPT et traités par Hydrocortisone et TCC par rapport à un groupe de 12 individus comparables traités par placebo et TCC. Malheureusement l'étude a comptabilisé trop de « perdus de vue » pour pouvoir analyser les résultats avec une puissance suffisante, il ne restait que 5 individus dans le groupe contrôle à la fin du protocole thérapeutique (11 dans le groupe avec Hydrocortisone). Il n'a pas été observé de diminution significative des symptômes de TSPT dans le groupe traité avec hydrocortisone, simplement un moins grand nombre de « perdus de vue », et ce de façon significative. Les auteurs indiquent aussi que le nombre de sessions d'exposition terminées par les individus était plus important dans le groupe avec Hydrocortisone. La limite principale reste le grand nombre de perdus de vue, trop grand pour que les résultats puissent être analysés correctement. Cette étude n'a pu rapporter qu'un effet potentiel de l'hydrocortisone et mériterait d'être poursuivie par de nouvelles évaluations en association avec une TCC ou l'EMDR dans le traitement des TSPT. Les traitements par glucocorticoïdes sont étudiés dans le TSPT avec l'idée qu'ils permettent d'atténuer les souvenirs traumatiques en réduisant la détresse physique et émotionnelle qui y sont associées au cours de séances d'exposition. Les mécanismes sous-tendant l'atténuation des symptômes de peur associés au souvenir sont encore en exploration mais il semble que les glucocorticoïdes agiraient sur différents domaines à la fois, notamment sur différentes mémoires liées à l'évènement et sur les processus d'extinction de la peur (figure 9)¹²³. Il a été montré que la cortisone altère les capacités de remémoration, son administration une heure avant le moment de la remémoration de mots pourtant mémorisés 24h plus tôt empêchait les sujets de s'en rappeler

correctement. Il a aussi été montré que les glucocorticoïdes altèrent les capacités de rappel de la mémoire contextuelle et de la mémoire déclarative, et ce jusqu'à altérer les capacités de verbalisation des émotions de détresses liées à l'évènement sans altérer les capacités concernant les émotions neutres. Ils permettraient aussi un meilleur apprentissage des processus d'extinction de la peur en favorisant l'action glutamatergique sur les récepteurs NMDA de l'amygdale et ils amélioreraient la reconsolidation du souvenir à la suite des remémorations lors des psychothérapies. Sur la base du modèle du « U inversé » décrit plus haut, la concentration en cortisol semble présenter un « intervalle thérapeutique » autour des valeurs « moyennes » au moment de la remémoration de l'évènement traumatique, ni trop haut, ni trop bas^{56,67}. Dans cet esprit, il est intéressant de s'apercevoir que l'administration de glucocorticoïdes chez des individus ayant développé un TSPT améliore leurs capacités de mémoire de travail, alors qu'à l'inverse chez des individus sains, il n'est pas observé d'effet significatif¹²⁴. Par ailleurs, une étude a montré que l'administration de faible dose de cortisol chez des sujet avec TSPT permettait de diminuer de façon significative les reviviscences traumatiques dont les cauchemars et les flashbacks. Il est à noter que cette étude est exploratoire et fortement limitée par son petit effectif de 3 patients¹²⁵.

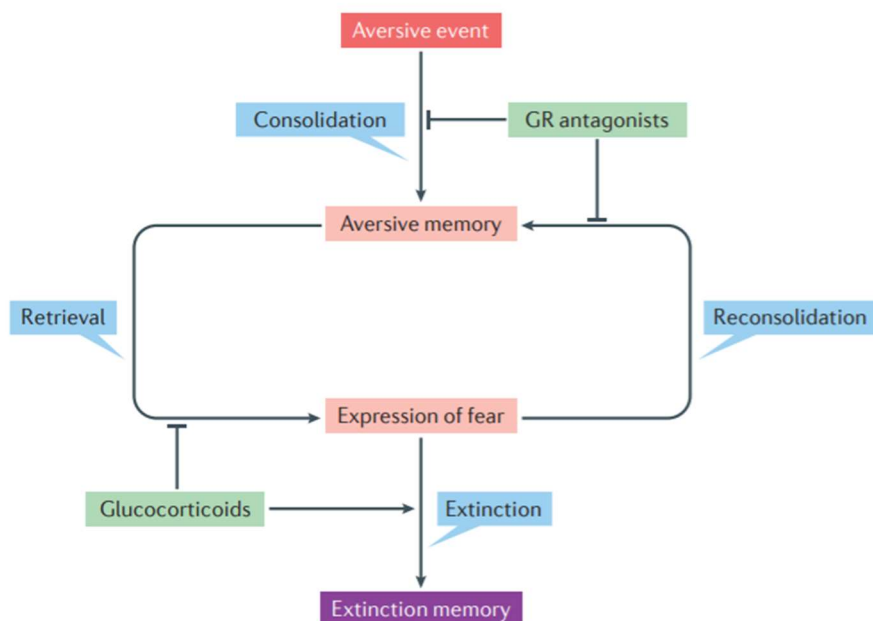


Figure 2 | **Glucocorticoid signalling-based intervention strategies.** Glucocorticoids have been tested for their potential to reduce the retrieval of aversive memory or to enhance memory-extinction processes (for clinical trials, see TABLE 1). Glucocorticoid receptor (GR) antagonists or very high doses of glucocorticoids resulting in a response beyond the peak of the inverted U of the glucocorticoid dose–response curve could be used to block initial consolidation of aversive memory or to block memory reconsolidation. For these approaches targeting consolidation or reconsolidation processes, there are only a few studies available, with mixed results (see the main text).

Figure 9 : Les glucocorticoïdes et leurs stratégies d'intervention. Les glucocorticoïdes ont été évalués pour leur capacité à réduire la récupération des mémoires aversives ou pour augmenter les processus de mémoire d'extinction. Des antagonistes des récepteurs glucocorticoïdes ou de fortes doses de glucocorticoïdes qui entraînent une réponse au-delà du pic du U inversé sur la courbe dose-réponse des glucocorticoïdes, pourraient être utilisés pour bloquer la consolidation initiale des mémoires aversives ou pour en bloquer la reconsolidation. Cependant, en ce qui concerne cette approche de la consolidation et de la reconsolidation, il n'y a encore que trop peu d'études disponibles et montrant des résultats contradictoires⁵⁶.

Récemment une revue de la littérature a été publiée sur ce sujet observant des informations similaires et concluant à un manque de comparabilité entre les différentes études, fortement en lien avec les méthodes de mesures, et un manque de preuve évidente concernant les modifications de l'axe HPA au cours des psychothérapies. Les auteurs recommandent de multiplier les études sur le domaine afin de mieux comprendre ces phénomènes¹²⁶.

II. Deuxième partie : efficacité de l'EMDR et ses liens avec le cortisol

A. Contribution personnelle à l'étude

Cette étude, en plus de la première partie ci-dessus, constitue ma thèse de médecine et il est nécessaire d'en préciser ma contribution. En effet j'ai eu l'occasion de travailler avec Isabelle CHAUDIEU et de pouvoir m'associer à une étude préalablement construite et dont le recueil de données avait été finalisé. C'est à partir de ces données que j'ai pu réaliser les analyses statistiques qui seront présentées, analyser les résultats lors de la rédaction et discuter de leur interprétations et exploitations possibles en les comparant à la littérature.

Le cœur de mon travail a été l'exploration des liens entre les psychothérapies du TSPT et le cortisol. Son interprétation reste associée à l'analyse d'efficacité des psychothérapies utilisées. C'est pourquoi j'ai analysé l'efficacité des psychothérapies en tant qu'objectif principal avant de focaliser mes efforts sur l'exploration de l'implication du cortisol.

B. Problématiques

Le TSPT est un trouble fréquent et peut concerner n'importe quel individu. Il engendrera des complications psychosociales handicapantes pour les sujets eux-mêmes ainsi que pour l'ensemble de la société dans laquelle ils évoluent. La liste des complications possibles est malheureusement longue et comprenant fréquemment les dépressions, les abus de substances, les troubles anxieux, les incapacités psychologiques et les incapacités socioprofessionnelles. La psychothérapie EMDR a déjà fait preuve d'efficacité dans le TSPT lors d'essais thérapeutiques standardisés. Elle n'a pas encore été évaluée dans un essai thérapeutique concernant la pratique quotidienne d'un secteur de psychiatrie générale adulte.

Le TSPT ne se limite pas à une simple symptomatologie, il concerne aussi des dérèglements biologiques et notamment des modifications de la sécrétion de cortisol. L'axe du cortisol ressort comme l'une des voies principales de recherche en neurobiologie du TSPT. Elle ambitionne notamment d'éclaircir les mécanismes neurobiologiques du TSPT, d'en comprendre l'articulation avec les psychothérapies disponibles et de pouvoir fournir aux cliniciens de nouveaux outils d'optimisation de leurs pratiques.

C. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de comparer l'amélioration clinique sur les TSPT dans le groupe traité par la psychothérapie EMDR à celle dans le groupe traité par la psychothérapie de soutien, au sein d'une population représentative de la pratique quotidienne d'un secteur de psychiatrie adulte.

Les objectifs secondaires sont d'étudier la valeur prédictive du profil de sécrétion de cortisol, au réveil et diurne, d'une part sur la rémission et d'autre part sur l'amélioration de la symptomatologie à la suite des psychothérapies. Nous nous intéresserons aussi au lien entre la rémission et les modifications biologiques à la suite de la psychothérapie en comparant les profils de sécrétion en cortisol pré-psychothérapie à ceux post-psychothérapie chez les patients en rémission.

D. Hypothèses

Nous formulons l'hypothèse que la psychothérapie EMDR permet une amélioration clinique significativement plus importante que la psychothérapie de soutien dans la prise en soins des TSPT au sein d'une population représentant la pratique quotidienne d'un secteur de psychiatrie générale adulte.

Nous posons l'hypothèse que le profil de sécrétion en cortisol, au réveil et diurne, a une valeur prédictive de la présence du diagnostic de TSPT à 3 mois et de l'amélioration de la symptomatologie de TSPT à 3 mois. Dans le sens où plus le pic de sécrétion de cortisol au réveil est important et plus les chances de rémission de TSPT à 3 mois sont importantes et/ou plus l'amélioration de la symptomatologie de TSPT à 3 mois est importante. De la même façon, plus la sécrétion diurne de cortisol est importante et plus les chances de rémission de TSPT à 3 mois sont importantes et/ou plus l'amélioration de la symptomatologie de TSPT à 3 mois est importante.

Nous faisons aussi l'hypothèse que les patients en rémission montrent une différence significative entre les profils de sécrétions de cortisol en pré-psychothérapie et ceux en post-psychothérapie. Cette modification va dans le sens où la rémission retentit sur les marqueurs biologiques avec des pics de sécrétion au réveil et une sécrétion diurne de cortisol majorées en post-psychothérapie.

E. Matériel et méthode

1. Recrutement des participants

Les inclusions ont eu lieu entre le 5 mai 2010 et le 24 septembre 2013. Elles se sont déroulées dans la région française « Occitanie », au CMP de Narbonne ou au CMP de Lézignan-Corbières. Les critères d'inclusion retenus étaient : femmes ou hommes de 18 à 75 ans ; ayant signé le consentement éclairé ; patients présentant un TSPT d'une durée supérieure à 3 mois (anciennement appelé « chronique ») et diagnostiqué avec la CAPS-IV (instrument diagnostique de référence, basé sur le DSM-IV) ; patients n'étant pas déjà pris en charge en psychothérapie spécifiquement pour le traitement du TSPT ; patient qui n'a jamais bénéficié d'une thérapie comportementale ou EMDR en relation avec la mémoire traumatique identifiée ; patients ne prenant pas de psychotropes ou dont le traitement est stabilisé depuis plus de 3 mois. Les critères de non inclusion retenus étaient : ceux liés à l'impossibilité de suivre une thérapie EMDR (épilepsie, convulsions) ; sujets dont le suivi sera difficile ou impossible (sans domicile fixe, troubles sévères de la personnalité) ; sujets pour lesquels il existe une suspicion de démence (troubles cognitifs) ; sujets psychotiques non stabilisés ou avec des rémissions partielles et de mauvaise qualité ; sujets présentant une insuffisance intellectuelle ne leur permettant pas de répondre aux questionnaires ; sujets ayant un trouble mental organique ; sujet ayant actuellement un trouble d'abus ou de dépendance à l'alcool ou à la drogue selon les critères du DSM-IV (un abus ou une dépendance passée, doivent être antérieurs à 2 mois) ; sujets déprimés avec idéations suicidaires suffisamment sévères pour justifier un traitement urgent et spécifique ; sujets privés de liberté par décision judiciaire ou administrative ; sujets ne parlant pas ou ne comprenant pas le français ; sujets majeurs protégés par la loi (curatelle, tutelle). À tout moment les sujets de l'étude pouvaient se rétracter en retirant leur consentement. Les sujets inclus dans le protocole étaient des patients sans prise de psychotropes ou des patients dont le traitement était stabilisé depuis plus de trois mois. Si durant la période d'inclusion dans l'étude, un investigateur jugeait nécessaire de modifier le traitement d'un patient, ce patient était maintenu dans l'essai. Toute modification de traitement pharmacologique chez des patients appartenant aux deux groupes sera prise en compte au moment de l'analyse statistique des données.

Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée, ouverte. Les sujets inclus ont été randomisés en deux groupes, le groupe « EMDR » et le groupe « thérapie de soutien ». La randomisation a été réalisée par stratification en fonction de la prise de psychotropes et sur le centre de recrutement, avec des blocs comprenant 4 à 6 sujets. Elle a été effectuée par l'équipe de l'Inserm, avant le démarrage de l'étude. A chaque numéro d'anonymat a été attribué un groupe de traitement. La liste des numéros et des traitements correspondants a été conservée à l'Inserm. Après la visite d'inclusion, le médecin psychiatre téléphonaient à un référent Inserm qui lui indiquait en fonction du n° d'anonymat dans quel bras inclure le sujet. L'investigateur informait le patient des résultats du tirage au sort, au plus tard dans les trois jours ouvrables à la suite de la visite d'inclusion.

2. Questionnaires

L'évaluation de la symptomatologie du TSPT était réalisée à l'aide de la CAPS-IV à l'inclusion, V0, et à 3 mois, V2. La "Clinician Administred PTSD Scale" (CAPS) est un questionnaire diagnostique structuré qui mesure la fréquence et l'intensité de chaque symptôme en utilisant des questions standards (durée 30 à 60 minutes). La CAPS permet d'évaluer la présence actuelle et passée du TSPT chez un sujet. Cet entretien structuré CAPS-IV suit les critères diagnostiques de TSPT tels que définis dans le DSM-IV¹²⁷. Elle fait référence de « gold-standard » dans le domaine du TSPT et a montré de forts scores de fiabilité et de validité¹²⁸.

La "Symptom Check-List" (SCL-90R) est un auto-questionnaire qui évalue de façon élargie les symptômes associés à la maladie mentale, au cours de la semaine passée. Elle contient des sous échelles qui permettent d'évaluer les dimensions de somatisation, d'obsession, de dépression, d'anxiété, de phobie, d'estime de soi, d'hostilité, de traits paranoïaques et de traits psychotiques (durée 15 min). Cet auto-questionnaire a été utilisé pour évaluer la santé mentale avant le début de la thérapie puis 3 mois après le début de la thérapie^{129,130}.

Le "Childhood trauma Questionnaire (CTQ)" est un auto-questionnaire structuré (durée 10 min) qui permet d'évaluer les abus et le manque de soins durant l'enfance. Le CTQ

mesure 5 types de maltraitance, les maltraitements émotionnelles et physiques, l'abus sexuel et la négligence physique et émotionnelle^{131,132}.

3. Dosages du cortisol et traitement des données

Les prélèvements de cortisol ont été réalisés sur des échantillons salivaires et les analyses ont été réalisées dans le service de Médecine nucléaire (CHU Lapeyronie, Montpellier) sous la responsabilité du Dr Puech-Cathala et du Pr Rossi. Les recueils salivaires ont été répartis en 2 aliquotes et conservés à -80°C. Les taux de cortisol ont été évalués par une technique de radio-immunologie.

Premièrement des dosages du cortisol ont été réalisés à 5 temps différents et sur 2 jours consécutifs. Les 5 temps comprenaient le réveil, 30 minutes après le réveil, 60 minutes après le réveil, à 15h et à 21h. Les patients ont réalisé eux-mêmes les prélèvements au domicile au moment de l'inclusion (le lendemain et le surlendemain du jour de recrutement) et à 3 mois après le début des psychothérapies (soutien ou EMDR). Nous avons cherché à caractériser les sécrétions de cortisol chez chacun des patients en nous basant sur le calcul des « aires sous la courbes » (AUC pour « area under the curve »). L'AUC diurne évalue la sécrétion diurne comprise entre 8h et 22h. Pour la calculer nous avons transformé les valeurs des dosages sous forme de logarithme népérien en fonction du temps, établissant une droite facilement exploitable. Puis pour chaque patient nous avons extrapolé les valeurs correspondant à 8h et à 22h. L'AUC diurne correspond à l'aire sous la courbe comprise entre ces extrapolations et la pente représente la pente de cette droite entre les mêmes extrapolations. Nous avons aussi évalué les pics de sécrétions au réveil en conservant les valeurs du cortisol salivaire telles quelles, sans transformation logarithmique. Les AUC évaluant le pic de sécrétion au réveil correspondent à l'aire sous la courbe formée par les 3 premiers points de prélèvements, « réveil », « 30 minutes », et « 60 minutes ». Pour calculer les AUC nous avons appliqué la méthode de calcul trapézoïdale de Pruessner^{133,134}. Pour chaque pic du réveil il a été calculé une AUCg, pour « ground », correspondant à une base fixée sur 0 et une AUCi, pour « increase », correspondant à une base fixée au niveau de la valeur du dosage « au réveil ». L'AUCg prendra donc en compte le niveau de sécrétion en cortisol total sur la première heure et l'AUCi s'intéressera plus particulièrement au surplus de sécrétion créé par ce pic par

rapport à la valeur du réveil. Nous avons réalisé une moyenne de chaque AUC (AUC diurne, AUGg et AUCi) et de la pente diurne sur les deux journées pour chacun des sujets. Dans les situations où des valeurs nécessaires aux calculs manquaient nous avons procédé au cas par cas. Si des valeurs manquaient sur l'une des deux journées alors nous avons simplement utilisé la journée disposant de tous les dosages nécessaires. Si des valeurs nécessaires manquaient sur les deux journées alors nous avons exclu le sujet de l'analyse. Ces analyses ont été réalisées en prenant l'ensemble de la population dans un premier temps, le groupe ayant suivi la psychothérapie de soutien et celui ayant suivi la psychothérapie par EMDR réunis, puis en sélectionnant les patients du groupe EMDR uniquement afin de répondre à nos objectifs et de prédire plus particulièrement la réponse à la psychothérapie EMDR.

Deuxièmement nous avons cherché une différence entre les profils de sécrétion de cortisol en début de psychothérapie et ceux en fin. Nous avons donc réalisé des comparaisons entre les AUC (et la pente diurne) à V1 et ceux à V2.

4. Les psychothérapies

Les séances de psychothérapie EMDR se sont déroulées selon le protocole standardisé détaillé dans la méthode de référence¹³⁵. L'échelle SUD (Subjective Units of Disturbance Scale) permet au thérapeute de suivre au cours des séances l'évolution du niveau de perturbation du patient (voir annexe 6 du protocole "EMDR"). L'arrêt de la thérapie a été décidé de façon conjointe entre le psychiatre thérapeute et le patient sur la base de la désensibilisation complète du patient vis-à-vis de la mémoire traumatique ciblée. Lorsque la mémoire traumatique était considérée comme traitée, le score du sujet à l'échelle SUD devait être réévalué lors d'une séance ultérieure.

La psychothérapie de soutien s'est déroulée sous la forme d'entretiens en face à face d'environ 25 minutes, d'une fréquence d'une fois par semaine en début de prise en charge et secondairement adaptée selon l'intensité de la symptomatologie. Elle était basée sur l'écoute empathique, la reformulation, le soutien, la réassurance, et comprend des éléments d'information sur la maladie et le traitement prescrit. Deux séances minimums de thérapie de soutien ont été exigées des sujets inclus, le nombre total de

séances n'était pas fixé a priori. Pour les patients qui étaient en demande d'une prise en soins EMDR et appartenant au groupe suivant la psychothérapie de soutien, un nouveau rendez-vous a été pris avec un clinicien à la fin du protocole afin de démarrer immédiatement la prise en charge EMDR du sujet.

5. Le suivi

Lors de la visite de recrutement « V0 » l'investigateur procédait à une évaluation psychiatrique et remplissait l'échelle clinique de gravité (CGI). L'évaluation psychiatrique du patient était réalisée en s'appuyant sur une grille de diagnostics préétablie suite à un consensus des investigateurs expérimentés et en suivant les normes internationales (CIM 10). Le patient remplissait l'auto-questionnaire sur les événements traumatiques de l'enfance, le "Childhood trauma Questionnaire (CTQ)". L'investigateur expliquait ensuite au patient le mode opératoire des dosages de cortisol salivaire à réaliser de lui-même sur les deux jours suivants (deux jours consécutifs à la maison avec 5 points par jour).

Chaque séance de psychothérapie EMDR commençait et finissait par un prélèvement de cortisol salivaire. Des mesures de la fréquence cardiaque et de la conductance cutanée ont aussi été réalisées en cours de séance.

Trois mois après le début des thérapies le clinicien refaisait une évaluation psychiatrique clinique, et remplissait l'échelle clinique de gravité (CGI). Il administrait ensuite l'hétéro-questionnaire diagnostic CAPS-IV au patient. Le sujet remplissait le questionnaire SCL-90R (symptomatologie psychiatrique) et réalisait à nouveau une série de dosages de cortisol salivaire diurne (deux jours consécutifs avec 5 points par jour).

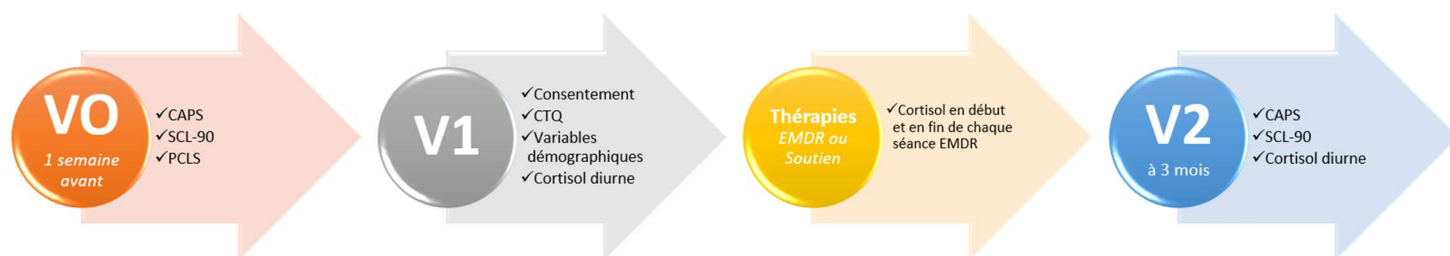


Figure 10 : Chronologie du suivi

6. Analyses statistiques

Le calcul du nombre de sujets nécessaire à l'étude a été fait en posant l'hypothèse que 60% des sujets ayant suivi la thérapie EMDR ne rempliraient plus les critères du diagnostic de TSPT à 3 mois contre 25% dans le groupe "thérapie de soutien". En réalisant une comparaison bilatérale, nous avons obtenu un total de 31 sujets par groupe mais avons choisi d'inclure 40 sujets par groupe pour garder une marge de sécurité, étant donné le cadre naturalistique de l'étude et les risques de sortie d'étude après randomisation. Ce calcul a été réalisé en fixant l'erreur de première espèce à 5% et en recherchant une puissance de 80% (erreur de deuxième espèce 20%).

Les analyses statistiques ont été réalisées sur le site de l'unité INSERM à l'aide du logiciel « IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Statistics 22.0 ». Nous avons choisi d'utiliser un seuil alpha à 0,05 pour déterminer la significativité de l'ensemble des analyses.

Les comparaisons des caractéristiques propres des deux groupes de psychothérapie ont été réalisées grâce à des tests de Khi-deux pour les variables qualitatives et des test-T pour les variables quantitatives.

Nous avons exprimé l'amélioration clinique de la symptomatologie de TSPT par la différence entre les scores obtenus à la CAPS en V0 et ceux en V2. Nous avons procédé de même pour l'amélioration de la psychologie globale avec les scores à la SCL-90. Pour la comparaison nous avons utilisé des Test-T.

Les analyses prédictives de la rémission (présence du diagnostic de TSPT à V2) ou de l'amélioration des symptômes (différence de scores à la CAPS entre V0 et V2) à la suite des psychothérapies ont été réalisées grâce à l'utilisation d'un modèle de régression logistique et d'un modèle de régression linéaire, respectivement. Le respect de la loi normale a été vérifié statistiquement et visuellement pour chaque variable utilisée, à l'aide d'un test de Kolmogorov-Smirnov et d'une répartition graphique. De même la linéarité de chacune des variables continues a été testée en utilisant le test de linéarité par modèles emboîtés. Si la variable ne pouvait pas être considérée comme linéaire, elle était transformée en variable catégorielle. Dans un premier temps les régressions

logistiques univariées ont été réalisées pour chacune des variables d'intérêts. Dans un deuxième temps les variables avec les valeurs prédictives les plus intéressantes sur la rémission à V2 ont été introduites dans le modèle de régression logistique multivarié. Nous avons procédé de même pour les régressions linéaires avec pour outcome l'amélioration clinique à la CAPS entre V0 et V2. Les régressions ont ensuite été réalisées en sélectionnant le groupe EMDR.

La comparaison entre les profils de sécrétion de cortisol à V1 et ceux à V2 a été réalisée par le test-T pour échantillons appariés. Les variables testées suivaient une distribution normale.

F. Résultats

1. Diagramme de flux

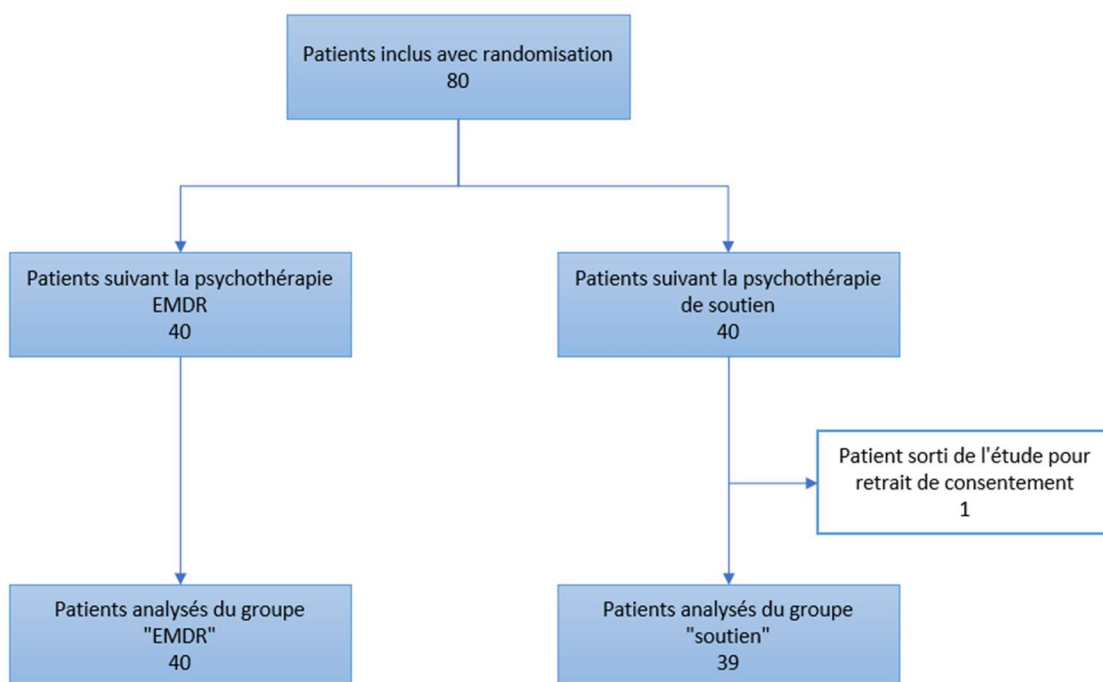


Figure 11 : Diagramme de flux

2. Description des populations

L'analyse descriptive des critères socio-démographiques de notre population d'étude a montré une comparabilité satisfaisante entre les deux groupes de soins psychothérapeutiques, sans différence statistiquement significative. En ce qui concerne

le groupe soutien et le groupe EMDR, l'âge médian à l'inclusion était respectivement de 43 ans et de 39 ans. Les femmes représentaient respectivement une proportion de 86,6% et 85,0%. La majorité des patients avait un nombre d'années de scolarité supérieur à 10 ans (76,9% et 85%, respectivement dans le groupe soutien et EMDR), ce qui correspond à une scolarité au moins égale au nombre d'années d'étude en lycée général, technologique ou professionnel en France. La majorité des patients avait une prescription de psychotropes en cours, 56,4% dans les groupes soutien et 57,5% dans le groupe EMDR, alors qu'une minorité disposait d'un suivi psychologique, respectivement 12,8% et 2,6%. De même pour les échelles utilisées à V0 et à V1, il n'a pas été observé de différences significatives entre les deux groupes sur les scores totaux ou sur les différents sous-scores. Les scores obtenus à la CAPS-IV étaient importants, avec un score médian de 83 pour le groupe soutien et de 78,5 pour le groupe EMDR.

Un patient du groupe soutien a retiré son consentement après avoir été inclus dans l'étude d'où l'effectif de 39 sujets dans ce groupe.

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et psychiatriques des patients des deux groupes de psychothérapies à l'inclusion.

	<i>n</i>	<i>Groupe Soutien (n=39)</i>	<i>n</i>	<i>Groupe EMDR (n=40)</i>	<i>p-value</i>
<i>Âge médian (Q25-Q75 ; ans)</i>	39	43,00 (32,00-49,00)	40	39,00 (32,75-50,25)	0,636
<i>Sexe féminin (%)</i>	33	86,60	34	85,00	0,962
<i>Scolarité (%)</i>					0,538
<i>≤9 années</i>	9	23,10	6	15,00	
<i>[10-12] années</i>	20	51,30	18	45,00	
<i>>12 années</i>	10	25,60	16	40,00	
<i>Mode de domiciliation (%)</i>					0,344
<i>Seul</i>	8	20,50	8	20,00	
<i>Avec conjoint</i>	14	35,90	9	22,50	
<i>Avec famille</i>	13	33,30	15	37,50	
<i>Seul avec mineur</i>	4	7,70	8	20,00	
<i>Autre</i>	1	2,60	0	0,00	
<i>Prise de psychotropes (%)</i>	22	56,40	23	57,50	0,922
<i>Suivi psychologique (%)</i>	5	12,80	1	2,60	0,089

<i>CAPS-IV : score médian (Q25-Q75)</i>					
<i>Score total</i>	39	83,00 (64,00-90,00)	40	78,50 (67,00-87,75)	0,935
<i>Reviviscence</i>	39	27,00 (21,00-30,00)	40	25,00 (21,25-28,00)	0,638
<i>Emoussement et évitement</i>	39	29,00 (24,00-35,00)	40	31,00 (24,25-36,75)	0,628
<i>Hyperactivité neurovégétative</i>	39	24,00 (18,00-31,00)	40	23,00 (20,00-26,75)	0,740
<i>CTQ : score médian (Q25-Q75)</i>					
<i>Score total</i>	38	66,50 (52,50-48,00)	40	60,00 (42,25-70,75)	0,177
<i>Déni</i>	38	0,00 (0,00-1,00)	40	0,00 (0,00-1,00)	0,834
<i>Abus émotionnel</i>	39	17,00 (10,00-21,00)	40	13,00 (9,25-18,75)	0,094
<i>Abus physique</i>	38	9,00 (5,00-15,00)	40	7,00 (5,00-11,00)	0,105
<i>Abus sexuel</i>	38	8,00 (5,00-16,00)	40	9,00 (5,00-20,25)	0,755
<i>Négligence physique</i>	38	10,00 (7,00-13,25)	40	9,00 (7,00-12,00)	0,450
<i>Négligence émotionnelle</i>	38	18,00 (11,75-22,25)	40	15,00 (9,25-19,75)	0,080
<i>SCL-90R : score médian (Q25-Q75)</i>					
<i>Score total</i>	31	146,00 (89,00-186,00)	27	144,00 (112,00-204,00)	0,366
<i>Valeur moyenne</i>	31	1,62 (0,99-2,07)	27	1,60 (1,24-2,27)	0,366
<i>Somatisation</i>	36	18,00 (10,00-27,00)	31	15,00 (12,00-32,00)	0,374
<i>Obsession/Compulsion</i>	35	15,00 (9,00-22,00)	31	17,00 (10,00-22,00)	0,650
<i>Sensibilité interpersonnelle</i>	37	14,00 (10,00-22,00)	37	14,00 (11,00-22,00)	0,800
<i>Dépression</i>	35	29,00 (21,00-38,00)	24	33,00 (25,00-37,00)	0,637
<i>Anxiété</i>	33	15,00 (9,00-18,00)	36	16,00 (11,00-25,00)	0,705
<i>Hostilité</i>	37	8,00 (5,00-12,00)	36	9,00 (5,00-14,00)	0,402
<i>Anxiété phobique</i>	37	4,00 (3,00-13,00)	37	7,00 (3,00-15,00)	0,168
<i>Idéation paranoïde</i>	36	9,00 (7,00-15,00)	37	10,00 (6,00-16,00)	0,860
<i>Tendances psychotiques</i>	36	8,00 (4,00-13,00)	35	9,00 (4,00-12,00)	0,620
<i>Manque d'appétit</i>	36	1,00 (0,00-3,00)	39	1,00 (0,00-3,00)	0,894
<i>Difficulté à s'endormir</i>	37	3,00 (2,00-4,00)	38	3,00 (1,00-4,00)	0,383
<i>Pensées de mort</i>	36	1,00 (0,00-2,00)	38	1,00 (0,00-3,00)	0,503
<i>Manger trop</i>	37	0,00 (0,00-2,00)	38	0,00 (0,00-4,00)	0,338
<i>Réveil tôt</i>	37	1,00 (0,00-4,00)	39	2,00 (0,00-3,00)	0,655
<i>Sommeil agité</i>	37	3,00 (2,00-4,00)	39	3,00 (2,00-4,00)	0,538
<i>Sentiments culpabilité</i>	37	2,00 (1,00-4,00)	37	3,00 (2,00-4,00)	0,685

3. Comparaison de l'amélioration clinique entre le groupe de psychothérapie de soutien et le groupe de psychothérapie EMDR

Dans le groupe ayant suivi la psychothérapie de soutien comme dans le groupe ayant suivi la psychothérapie EMDR les scores à la CAPS-IV se sont améliorés entre V0 et V2. Il est observé une amélioration médiane de 47,00 points (35,75-68,00) dans le groupe EMDR contre 27,00 points (9,00-46,00) dans le groupe soutien, ce qui représente une différence

significative en faveur de l'EMDR (p -value < 0,05). Le même constat peut être fait pour chacun des sous-scores calculés à l'aide de la CAPS-IV, avec dans le groupe EMDR des scores médians de reviviscence améliorés de 16,00 points (9,75-24,25), d'émoussement et d'évitement améliorés de 17,50 points (14,75-23,25) et un score médian d'hyperactivité neurovégétative amélioré de 17,50 points (11,00-20,00). Il est intéressant de noter que l'amélioration des symptômes de TSPT évalués par la CAPS-IV concerne les trois dimensions. Une confirmation de ces résultats est apportée par le nombre de cas de TSPT à V2 significativement inférieur dans le groupe EMDR, avec seulement 4 cas de TSPT sur 35 sujets en fin de protocole contre 17 cas sur 34 sujets dans le groupe soutien.

En ce qui concerne la différence sur les scores à la SCL-90, seuls les scores d'hostilité, d'anxiété phobique et de culpabilité se sont révélés significativement améliorés dans le groupe EMDR. On observe aussi une amélioration statistiquement significative pour l'item « trop manger » avec une médiane à 0 points (0-1), ce qui n'apparaît pas interprétable d'un point de vue clinique. Sur les autres dimensions évaluées dont le score global, la dépression, l'anxiété et l'item d'endormissement il n'est pas observé de différence significative entre les groupes. Les scores globaux des deux groupes sur cette échelle ont été améliorés à la suite du protocole, avec une amélioration de 55 points (32-94) dans le groupe soutien contre 62 points (25,5-110) dans le groupe EMDR, sans différence significative entre les deux groupes.

Tableau 2 : Comparaison de l'amélioration de la symptomatologie à la suite de 3 mois de prise en charge, entre le groupe de psychothérapie de soutien et le groupe de psychothérapie EMDR.

	Groupe Soutien (n = 39)		Groupe EMDR (n =40)		p-value
	n	Médiane (Q25-Q75)	n	Médiane (Q25-Q75)	
<i>Différences à la CAPS</i>					
Score global	34	27,00 (9,00-46,00)	35	47,00 (35,75-68,00)	0,006
Reviviscence	34	8,00 (3,00-17,00)	35	16,00 (9,75-24,25)	0,003
Emoussement et évitement	34	11,00 (7,00-21,00)	35	17,50 (14,75-23,25)	0,041
Hyperactivité neurovégétative	34	7,00 (4,00-14,00)	35	17,50 (11,00-20,00)	0,042
Diagnostic TSPT à V2	34	17	35	4	< 0.001
<i>Différences à la SCL90r</i>					
Score global	23	55,00 (32,00-94,00)	23	62,00 (25,50-110,0)	0,911
Index global	23	0,61 (0,36-1,04)	23	0,69 (0,28-1,22)	0,911
Somatisation	29	8,00 (4,00-14,00)	28	9,00 (5,50-13,25)	0,128
Obsession compulsion	28	4,00 (1,00-9,00)	33	5,50 (1,00-10,50)	0,099
Sensibilité interpersonnelle	31	6,00 (3,00-11,00)	33	7,00 (0,00-14,25)	0,227
Dépression	28	14,00 (6,00-27,00)	30	13,50 (4,50-25,50)	0,527
Anxiété	27	8,00 (5,00-11,00)	31	10,00 (2,00-15,00)	0,414
Hostilité	30	3,00 (0,00-6,00)	32	4,50 (1,00-8,00)	0,041
Anxiété phobique	30	0,00 ((-1,00)-5,00)	33	3,50 (0,00-7,00)	0,019
Idéation paranoïde	30	3,00 (1,00-6,00)	33	3,50 ((-2,25)-5,25)	0,247
Psychotisme	30	6,00 (1,00-10,00)	31	2,50 ((-0,50)-8,00)	0,872
Manque d'appétit	30	0,00 (0,00-1,00)	35	0,00 (0,00-1,00)	0,774
Difficulté à s'endormir	31	0,50 ((-0,75)-2,00)	34	1,00 (0,00-2,00)	0,162
Pensées en relation avec la mort	30	1,00 (0,00-2,00)	34	0,00 (0,00-1,00)	0,096
Trop manger	31	0,00 ((-1,00)-0,00)	34	0,00 (0,00-1,00)	0,009
Réveil tôt le matin	31	0,00 (0,00-1,00)	35	0,00 ((-0,75)-1,00)	0,525
Sommeil agité	30	1,00 (0,00-2,00)	35	1,00 (0,00-2,00)	0,136
Culpabilité	31	1,00 (0,00-2,00)	33	2,00 (1,00-3,00)	0,017

4. Les profils de sécrétions de cortisol à V1 et leurs valeurs prédictives de la rémission du TSPT à V2, dans l'ensemble de la population d'étude

Dans un premier temps nous avons testé les associations entre les variables d'intérêt à l'inclusion et la présence du diagnostic de TSPT à V2. Pour cela nous avons réalisé des régressions logistiques simples sur l'ensemble des sujets de l'étude (tableau 3). Les variables testées comprenaient la sécrétion de cortisol au réveil et diurne à l'inclusion, ainsi que d'autres variables d'intérêt à l'inclusion (variables sociodémographiques, sévérité du trouble et histoire traumatique). La variable « AUC diurne à V1 » n'étant pas linéaire, elle a été catégorisée en tertiles pour cette analyse. La linéarité des autres variables a été confirmée.

Seules les variables « score CAPS à l'inclusion » et « score CTQ à l'inclusion » sont significativement associées à la présence d'un TSPT à V2 (p-values de 0.002 et 0.04, respectivement). Cliniquement, plus les scores obtenus sur ces deux échelles d'évaluation sont importants à l'inclusion et plus les patients ont de probabilité de conserver un diagnostic de TSPT à 3 mois quelle que soit la psychothérapie suivie.

Nous avons ensuite cherché à établir des modèles de régression logistique multiple pouvant prédire de façon plus performante la présence du diagnostic de TSPT à V2 que ne le fait une variable seule. Parmi les variables se rapportant au cortisol, nous avons sélectionné « AUC diurne à V1 », « AUCi à V1 » et « Dosage du cortisol à 30 min à V1 », qui correspondent aux variables ayant les p-value les plus significatives et respectant un p-value < 0,250. Dans la littérature, des études ont montré que le sexe et la prise de psychotropes pouvaient interagir avec la sécrétion diurne de cortisol^{63,136}.

Avant de construire notre modèle multivarié de prédiction, nous avons testé les interactions entre ces deux variables et les autres variables sélectionnées sans retrouver d'interactions. D'autre part les variables « Score CAPS à l'inclusion » et « Score CTQ à l'inclusion » étant très corrélées, nous avons sélectionné celle ayant l'OR le plus élevé et la p-value la plus faible, le « Score CAPS à l'inclusion ».

Trois différents modèles ont été testés, un premier avec « AUC diurne à V1 », « Age à l'inclusion » et « Score CAPS à l'inclusion », un second avec « AUCi à V1 », « Age à

l'inclusion » et « Score CAPS à l'inclusion », et un troisième avec « Dosage du cortisol à 30 minutes à V1 », « Age à l'inclusion » et « Score CAPS à l'inclusion ».

Nous présentons ici le premier modèle (tableau 4). La variable « AUC diurne à V1 » est catégorisée en tertiles avec un p-value global de 0,084 et le 3^{ème} tertile comme référence. C'est le 2^{ème} tertile qui fait preuve d'un intérêt statistiquement significatif avec un p-value à 0,027. A l'inverse le 1^{er} tertile ne présente pas d'intérêt statistiquement significatif. Dans ce même modèle, la variable « Score CAPS à l'inclusion » se révèle significative avec un p-value à 0,006 et la variable « Age à l'inclusion » présente un p-value à 0,116. Il ressort donc qu'à la suite d'un ajustement sur les variables « Score CAPS à l'inclusion » et « Age à l'inclusion », le 2^{ème} tertile de « AUC diurne à V1 » présente un intérêt significatif dans la prédiction de la rémission à V2. L'appartenance au 2^{ème} tertile des AUC diurnes à V1 a donc un effet protecteur sur la présence du diagnostic de TSPT après 3 mois de psychothérapie, avec un OR à 0,174 compris dans un intervalle de confiance 95% [0,032-0,944]. Parmi les deux autres modèles, seule la variable « Score CAPS à l'inclusion » fait preuve d'un intérêt statistiquement significatif. L'ajout des variables « AUCi à V1 » ou « dosage du cortisol à 30 minutes à V1 » dans leur modèle respectif n'apporte pas d'amélioration statistique. Elles ne présentent donc pas d'intérêt dans l'établissement d'un modèle prédictif de la présence du diagnostic de TSPT à V2 sur l'ensemble de notre population d'étude.

L'établissement de modèles de régression logistique uniquement sur les sujets ayant suivi la psychothérapie par EMDR ne s'est pas révélé pertinent du fait du déséquilibre trop important à V2 entre le groupe présentant encore un TSPT, 4 personnes, et le groupe ne présentant plus de TSPT, 31 personnes. Elle ne sera donc pas présentée ici.

Tableau 3 : Valeurs prédictives de la sécrétion de cortisol à l'inclusion sur la présence de TSPT à V2, dans les groupes EMDR et thérapie de soutien réunis.

		N (=79)	OR [IC95%]	p-value	p-value globale
AUC diurne à V1	1 ^{er} tertile		0,778 [0,222-2,719]	0,694	
	2 ^{ème} tertile		0,241 [0,054-1,067]	0,061	
	3 ^{ème} tertile	63	1 [1-1]		0,162
PENTE diurne à V1		63	0,046 [0,00-407,806]	0,507	
AUCi à V1		65	1,036 [0,976-1,099]	0,242	
AUCg à V1		65	1,021 [0,980-1,063]	0,322	
Dosage du cortisol au réveil à V1		65	1,018 [0,969-1,069]	0,477	
Dosage du cortisol à 30 min à V1		64	1,022 [0,988-1,058]	0,208	
Dosage du cortisol à 60min à V1		65	1,005 [0,975-1,037]	0,747	
Age à l'inclusion		69	1,049 [0,999-1,101]	0,053	
Sexe		69	0,737 [0,136-3,992]	0,723	
Prise de psychotrope à l'inclusion		69	1,050 [0,372-2,963]	0,927	
Niveau étude à l'inclusion	≤9		3,694 [0,888-15,365]	0,072	
	[10-12]		1,101 [0,325-3,733]	0,877	
	>12	69	1 [1-1]		0,142
Score CAPS à l'inclusion		69	1,074 [1,027-1,123]	0,002	
Score CTQ à l'inclusion		68	1,030 [1,001-1,058]	0,040	
Score SCL90 à l'inclusion		49	1,008 [0,997-1,020]	0,138	

Tableau 4 : Modèles de régression logistique multivariée prédisant la présence du diagnostic de TSPT à V2, dans les groupes EMDR et thérapie de soutien réunis.

		N = 63	OR [IC95%]	p-value	p-value globale
AUC diurne à V1	1 ^{er} tertile		0,556 [0,127-2,435]	0,436	
	2 ^{ème} tertile		0,136 [0,023-0,794]	0,027	
	3 ^{ème} tertile		1 [1-1]		0,084
Age à l'inclusion			1,049 [0,988-1,114]	0,116	
Score CAPS à l'inclusion			1,077 [1,021-1,136]	0,006	

5. Les profils de sécrétions de cortisol à V1 et leur valeur prédictive de l'amélioration des symptômes de TSPT à 3 mois

Dans cette analyse nous avons testé les associations entre les différentes variables des profils de sécrétions de cortisol et l'amélioration de la symptomatologie de TSPT à la suite de 3 mois de prise en charge en utilisant des régressions linéaires simples. Dans un premier temps ces associations ont été testées sur l'ensemble des patients quelle que soit leur prise en charge, puis dans un deuxième temps uniquement sur les patients qui ont bénéficié de la psychothérapie EMDR. L'amélioration de la symptomatologie de TSPT correspond au nombre de points perdus entre le score global à la CAPS à V0 et celui à V2. Les profils de sécrétions en cortisol sont les variables précédemment utilisées pour évaluer le cortisol à V1.

Concernant l'ensemble de la population d'étude, le tableau 5 reprend les tests en précisant le résultat des régressions linéaires simples pour chacune des variables de prédiction. Seules les variables « âge à l'inclusion » et « score CAPS à l'inclusion » prédisent de façon significative l'évolution des symptômes entre V0 et V2 (p-value respectives de 0,035 et 0,029). Elles expliquent respectivement 6,4% et 6,9% de la variance. Le signe du coefficient standardisé « Beta » permet de donner un sens aux relations observées, il correspond au coefficient de la droite de régression. Nous pouvons donc dire que lorsque la variable « âge à l'inclusion » augmente d'une unité (1 an), la variable « Différences à la CAPS score global » diminue de 0,254 unité (0.254 points sur le score total). Ce qui signifie que plus le patient est âgé à l'inclusion et moins son amélioration clinique est importante à la suite de 3 mois de prise en charge, EMDR ou thérapie de soutien. De façon similaire, une augmentation d'un point du score global à la CAPS à l'inclusion est associée à une amélioration clinique plus importante de 0,262 points du score global à la CAPS après 3 mois de prise en charge. Ce qui signifie que plus la symptomatologie du patient est importante à l'inclusion, plus son amélioration clinique est importante après 3 mois de prise en charge, EMDR ou thérapie de soutien.

Concernant le groupe EMDR, il en est ressorti que la variable « score CAPS à l'inclusion » est toujours significative avec une prédiction majorée à 18,7% de la variance alors que la

variable « âge à l'inclusion » n'est plus significativement associée à l'amélioration des symptômes à 3 mois (p-value de 0,471).

Tableau 5 : Régressions linéaires simples avec la « différence à la CAPS score global » en tant qu'outcome, sur l'ensemble de la population d'étude.

	<i>N</i>	<i>Beta</i>	<i>p-value</i>	<i>R</i> ²
<i>AUC diurne à V1</i>	62	0,051	0,694	0,003
<i>Pente diurne à V1</i>	62	0,077	0,550	0,006
<i>AUCi à V1</i>	64	-0,067	0,598	0,004
<i>AUCg à V1</i>	64	0,025	0,844	0,001
<i>Dosage au réveil à V1</i>	64	0,039	0,760	0,001
<i>Dosage à 30 min à V1</i>	63	-0,019	0,880	0,000
<i>Dosage à 60min à V1</i>	64	0,038	0,762	0,001
<i>Age à l'inclusion</i>	68	-0,254	0,035	0,064
<i>Sexe</i>	68	0,051	0,677	0,003
<i>Prise de psychotrope à l'inclusion</i>	68	0,028	0,820	0,001
<i>Niveau étude à l'inclusion</i>	68	0,034	0,783	0,001
<i>Score CAPS à l'inclusion</i>	68	0,262	0,029	0,069
<i>Score CTQ à l'inclusion</i>	67	-0,003	0,981	0,000
<i>Score SCL90 à l'inclusion</i>	48	0,004	0,979	0,000

6. Les profils de sécrétions de cortisol et leurs modifications à la suite d'une rémission

Dans ces analyses nous avons focalisé nos recherches sur les modifications des profils de sécrétion de cortisol à la suite de la rémission clinique, nous avons donc sélectionné les patients ne présentant plus de diagnostic de TSPT à V2. La comparaison des profils de sécrétion de cortisol en pré-psychothérapie à ceux en post-psychothérapie, entre V1 et V2, ne met pas en évidence de différence significative sur les deux groupes de psychothérapie réunis, que ce soit pour la variable « AUC diurne », la variable « pente diurne », la variable « AUCi » ou encore la variable « AUCg ». De même, en refaisant ces analyses au sein de la population ayant suivi la psychothérapie EMDR, on ne trouve pas de modifications significatives de la sécrétion de cortisol associées à la rémission. Les résultats sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Comparaison des profils de sécrétion en cortisol entre V1 et V2 pour les sujets ne présentant plus de diagnostic de TSPT à V2.

	Profil à V1		Profil à V2		p-value
	N	Moyenne (erreur standard)	N	Moyenne (erreur standard)	
<i>Avec les deux groupes de psychothérapie réunis</i>					
AUC diurne	35	111,12 (1,36)	35	111,17 (1,52)	0,976
Pente diurne	36	-0,12 (0,01)	36	-0,10 (0,01)	0,189
AUCi	38	4,40 (1,36)	38	2,94 (1,35)	0,464
AUCg	38	23,55 (2,21)	38	22,03 (1,45)	0,433
<i>Avec le groupe EMDR</i>					
AUC diurne	23	110,18 (1,63)	23	111,38 (1,54)	0,570
Pente diurne	24	-0,13 (0,01)	24	-0,11 (0,01)	0,078
AUCi	25	4,69 (1,90)	25	2,54 (1,54)	0,442
AUCg	25	24,87 (3,01)	25	22,44 (1,46)	0,362

NB : Les « p-values » se rapportent ici à des test-T pour séries appariés.

G. Discussion

1. Population d'étude

Notre population d'étude est comparable d'un point de vue sociodémographique aux populations habituellement étudiées dans le cadre d'évaluation de psychothérapies du TSPT^{4,8}. Les femmes sont largement représentées avec 69 femmes au total, soit 85,6% de l'effectif total. Les âges sont répartis autour de 43 ans pour le groupe soutien et 39 ans pour le groupe EMDR. Le niveau de scolarité est majoritairement représenté par une durée intermédiaire. Notre population d'étude permet une large interprétation des résultats.

2. Méthodologie

Pour évaluer l'efficacité des psychothérapies sur l'aspect dimensionnel du trouble nous avons choisi d'étudier la différence entre les scores à la CAPS en V0 et ceux à la CAPS en V2 de façon à refléter l'amélioration clinique induite par la psychothérapie. Nous avons choisi de ne pas normaliser cette amélioration en calculant le rapport entre ces différences et les scores à V0 afin d'utiliser les scores V0 en tant que variable prédictive lors des régressions logistiques et linéaires.

La partie la plus importante de ce travail a concerné les profils de sécrétion en cortisol diurne ou au réveil. Dans un premier temps nous avons sélectionné la méthodologie qui nous est apparue la plus pertinente à travers la littérature^{133,134,137}. La principale difficulté qui est apparue a été notre confrontation avec la réalité des observations et en particulier l'absence de « pic positif » au réveil pour un nombre important de patients. 51 patients sur 79 ne présentaient pas ce type de pic au réveil, c'est-à-dire que la valeur « 30 minutes après le réveil » n'était pas la valeur la plus élevée, il s'agissait plutôt de la valeur « au réveil » ou de la valeur « à 60 minutes après le réveil ». Parfois même, la valeur « 30 minutes après le réveil » était la valeur la plus basse des 3, formant un pic inversé. C'est l'aire sous la courbe formée par ces 3 points qui est présentée. De par la méthodologie de calcul utilisée il est possible de retrouver des AUC négatives au niveau des profils de sécrétion de cortisol au réveil et notamment en ce qui concerne l'AUCi basée sur un plancher correspondant au premier dosage de cortisol au réveil. Lorsque ce premier

dosage est le plus important des trois, l'AUCi calculée se retrouve donc négative et reflète une courbe décroissante des dosages au réveil. Ce phénomène a déjà été décrit par l'équipe de Pruessner¹³⁴. Il est fort probable que notre population d'étude présentait une variabilité importante de délais entre le pic de sécrétion de cortisol et le moment du réveil, par exemple il est probable que le pic de sécrétion au réveil ait eu lieu moins de 30 minutes ou plus de 60 minutes après le réveil. Peut-être qu'un nombre plus important de temps de prélèvements durant la période post-réveil pourrait corriger cette difficulté, avec 5 temps de prélèvement par exemple.

La possibilité de réaliser des analyses de régression logistique dans le groupe EMDR a été limitée par le fait qu'après 3 mois de suivi le groupe ayant bénéficié de la psychothérapie EMDR ne comptabilisait plus que 4 patients chez qui le diagnostic de TSPT pouvait être posé. L'outcome à prédire étant le fait d'appartenir au groupe avec TSPT ou au groupe sans TSPT à V2, nous retrouvons un déséquilibre trop important entre les deux groupes.

3. Résultats

Comme rapporté dans la littérature, la psychothérapie par EMDR fait une nouvelle fois preuve de son efficacité dans le traitement de la symptomatologie des TSPT. Notre étude apporte un complément d'information avec une preuve d'efficacité au sein d'une population naturalistique, c'est-à-dire une population qui n'a pas été sélectionnée en fonction des comorbidités psychiatriques ou de prise de psychotropes. Comparée au groupe soutien, l'amélioration clinique dans le groupe EMDR est plus franchement significative sur la dimension des reviviscences, avec un p-value inférieur à 0,01. La littérature actuelle ne dispose que de résultats ambivalents sur ce sujet et notre étude viendra apporter un élément de réponse supplémentaire¹³⁸. Confirmant l'amélioration clinique plus importante dans le groupe EMDR, le nombre de cas de TSPT observés à V2 y est très inférieur, avec un p-value < 0,001 en comparaison au groupe soutien. Pour autant la psychothérapie de soutien montre une rémission de TSPT à 50%, 17 cas de TSPT à V2 pour 34 sujets. Elle dispose très probablement d'un effet thérapeutique propre en se basant sur une écoute empathique, de la reformulation, du soutien, de la réassurance, et des éléments d'information sur la maladie et le traitement prescrit. Il est aussi possible que les investigateurs aient pu contribuer aux rémissions en ayant la possibilité d'adapter

les traitements pharmacologiques durant la période d'inclusion, si cela était nécessaire. Il serait intéressant d'approfondir nos analyses en cherchant quelles adaptations pharmacologiques ont été réalisées lors de l'essai, sachant que les antidépresseurs comme les inhibiteurs de la recapture de sérotonine ont un délai d'action de plusieurs semaines et font partie des traitements recommandés dans le TSPT. Quoiqu'il en soit, face à une psychothérapie de soutien ayant une efficacité propre, l'EMDR montre sa large supériorité dans le traitement du TSPT en population naturalistique.

De plus nous avons pu mettre en évidence dans notre population que l'EMDR dispose d'un effet thérapeutique centré sur la symptomatologie de TSPT. La symptomatologie évaluée par la SCL90 n'a pas montré d'amélioration sur d'autres dimensions telles que la dépression, l'anxiété, l'obsession ou la somatisation. Les scores améliorés sur la SCL90 recourent la symptomatologie de TSPT, avec notamment l'anxiété phobique qui correspond à une peur persistante en réponse à une personne, une place, un objet ou une situation spécifique, avec une réaction disproportionnée ou irrationnelle par rapport au stimulus et entraînant une réaction comportementale d'évitement ou de fuite ; l'hostilité qui représente des pensées, des sentiments ou des actions caractérisant un état émotionnel de colère ; et l'item de culpabilité¹³⁰. Dans notre étude, la psychothérapie EMDR ne s'est pas révélée plus intéressante que la psychothérapie de soutien sur les dimensions de dépression, de somatisation, d'obsession compulsive, de sensibilité interpersonnelle, d'anxiété, d'idéation paranoïde et de psychotisme. Peut-être que la sélection de sujets souffrants d'une autre pathologie que le TSPT, par exemple d'état dépressif caractérisé, de trouble obsessionnel compulsif ou d'anxiété généralisée, permettrait d'élargir l'horizon des indications de la psychothérapie EMDR. D'ailleurs plusieurs études vont déjà dans ce sens¹³⁹⁻¹⁴¹.

En termes de prédiction par les échelles d'évaluation à l'inclusion, la CAPS (sévérité des symptômes de TSPT) et le CTQ (sévérité des abus et des négligences durant l'enfance) ressortent comme des prédicteurs significatifs de la persistance du diagnostic de TSPT à V2 dans le sens où plus les scores sont élevés à l'inclusion et plus la probabilité de conserver les critères de TSPT à V2 est importante. Ces résultats ont déjà été observés par d'autres équipes^{142,143}.

Cependant nous avons été plus surpris par les résultats sur la prédiction de l'amélioration clinique après une psychothérapie de 3 mois. D'un côté il est ressorti que plus le score CAPS est élevé à l'inclusion et plus l'amélioration clinique (évaluée par la différence entre la CAPS à l'inclusion et la CAPS en fin de psychothérapie) est importante. Ceci est en partie expliqué par le fait que, dans le groupe EMDR au moins, l'arrêt des séances a été décidé en fonction de la désensibilisation complète du patient vis-à-vis de la mémoire traumatique ciblée. Un patient ayant une symptomatologie de TSPT plus forte à l'inclusion aura donc un plus long chemin à parcourir avant de pouvoir mettre fin à sa psychothérapie. De l'autre côté l'échelle CTQ à l'inclusion n'a pas fait preuve d'une valeur prédictive intéressante sur l'amélioration clinique à la suite de 3 mois de psychothérapie. Dans notre étude un score CTQ important à l'inclusion était en faveur de la persistance du diagnostic de TSPT à V2 mais ne prédisait pas l'amélioration clinique du patient. Un élément de réponse pourrait venir de la façon dont les diagnostics ont été posés, c'est-à-dire qu'ils sont basés sur le DSM-IV et non sur le score à la CAPS, en soulignant que le DSM-IV recherche la présence ou non des symptômes sans quantifier leur gravité. Nous retrouvons donc que des maltraitements importants durant l'enfance sont en faveur de la persistance du diagnostic de TSPT à la suite d'une psychothérapie sans pour autant constituer un frein à l'amélioration clinique, ni la favoriser. Il est possible que les modifications de la sécrétion de cortisol, et de l'axe HPA plus largement, induites chez ces sujets par l'exposition à des événements graves durant l'enfance ne permettent pas une disparition totale de la symptomatologie de TSPT. Pour autant, ces sujets auront tout de même la possibilité d'améliorer leur symptomatologie en suivant une psychothérapie. Bien que d'autres équipes aillent dans le même sens, l'impact des maltraitements durant l'enfance sur la qualité de réponse aux psychothérapies du TSPT à l'âge adulte nécessite de nouvelles études afin de confirmer ces résultats^{22,144,145}.

La prise de psychotropes, dans notre étude, n'a pas d'impact significatif sur l'amélioration des sujets que ce soit en termes de rémission ou d'amélioration des symptômes. Pour aller plus loin dans l'analyse il serait intéressant d'approfondir en détaillant par classe pharmacologique sachant que d'autres auteurs ont pu constater une limitation de l'efficacité des psychothérapies avec la prise de benzodiazépine¹²⁰. L'âge au moment de

l'inclusion n'est pas non plus un prédicteur significatif de la présence de TSPT à 3 mois. Cependant nous retrouvons tout de même une tendance (p -value = 0,053) indiquant une plus forte rémission pour les âges plus faibles. Cette tendance vient faire écho à une partie de notre introduction où nous décrivions que plus un sujet est âgé et/ou avec un TSPT chronique de longue date et plus le retentissement sur la glande pituitaire est important avec une altération du tissu et une réduction de la taille⁸³. Les sujets plus jeunes pourraient avoir plus de facilité à aller vers la rémission en partie grâce à une glande pituitaire de meilleure qualité. Le niveau d'étude a été considéré comme une variable qualitative ordinale en fonction du nombre d'années de scolarité. Le groupe ayant suivi 9 années de scolarité ou moins, c'est-à-dire n'ayant pas intégré le lycée, montre une tendance (p -value = 0,072) à mieux prédire la persistance du diagnostic de TSPT à V2, comparativement au groupe ayant plus de 12 ans de scolarité.

Parmi les profils de sécrétion en cortisol, l'AUC diurne a montré un intérêt significatif dans la prédiction de la rémission. Une fois ajusté sur le score de sévérité à la CAPS à l'inclusion et sur l'Age à l'inclusion, le fait qu'un AUC diurne soit compris dans le 2^{ème} tertile est protecteur et est en faveur de la rémission du TSPT à V2, comparativement au 3^{ème} tertile. Cela n'est en revanche pas le cas pour les sujets avec un AUC diurne compris dans le premier tertile (p -value = 0,436). Ces résultats rejoignent ce que nous avons abordé lors de l'introduction en décrivant le modèle du « U inversé » où la concentration en cortisol semble présenter un « intervalle thérapeutique » autour des valeurs intermédiaires, ni trop haut, ni trop bas^{56,57,67}. L'équipe de Baldi a montré qu'un état mental avec un niveau de stress intermédiaire serait optimal et favoriserait les processus neurobiologiques des nouveaux apprentissages¹⁴⁶. De plus, ces nouveaux apprentissages, la contextualisation et la capacité d'extinction d'un souvenir traumatique dépendent de la capacité du cerveau à construire de nouvelles structures dendritiques et à en développer les interconnexions, en se basant sur ses capacités de synthèses protéiques. Et c'est très probablement par cette voie que les hormones, comme le cortisol, sécrétées par l'axe HPA en réponse à un stress viennent moduler les nouveaux apprentissages et les capacités de mémorisation^{56,147}. Les capacités de réponse au stress et les capacités d'apprentissage sont étroitement liées. C'est dans ce contexte que le modèle du U-

inversé vient imager ce lien où un état de stress intermédiaire favorise l'adaptation en développant les capacités d'apprentissages et de neuroplasticité, alors que ces capacités sont inhibées lorsque la stimulation au changement est trop faible ou lorsque le corps a besoin de mobiliser ses capacités en priorité pour survivre¹⁴⁷.

Les autres variables des profils de sécrétion en cortisol n'ont pas montré d'intérêt significatif dans la prédiction de la persistance du diagnostic de TSPT à 3 mois ou de l'amélioration clinique à la suite de la psychothérapie. Pour autant, dans la littérature, l'équipe de Rauch a pu observer une valeur prédictive significative de l'amélioration de symptomatologie au cours de la psychothérapie en utilisant les « CAR » (ce qui se rapproche des AUCg dans notre étude)⁷⁵. Les résultats de leur étude sont limités par l'effectif de 10 sujets au moment des analyses de CAR et le manque de puissance qui en découle. Dans l'étude de Rappencu, l'AUCi faisait aussi preuve d'une valeur prédictive significative de l'amélioration de symptomatologie au cours de la psychothérapie¹¹⁸. Ils observaient que les patients avec les AUCi les plus faibles en pré-thérapie correspondaient à ceux améliorant le moins leur symptomatologie de TSPT à la fin de la psychothérapie. Les prélèvements au réveil étaient réalisés à 4 moments différents, immédiatement au réveil, à 15 minutes, à 30 minutes et à 60 minutes. Avoir ces 4 temps de prélèvement pourrait favoriser le repérage du pic de sécrétion en cortisol au réveil et influencer sur le calcul des AUCi et AUCg. Un des enjeux principaux se jouerait donc dans le repérage du pic de sécrétion en cortisol au réveil et il semble que bénéficier de temps de prélèvement supplémentaires favorise l'obtention d'une valeur prédictive significative au moment des analyses. Dans ces deux études les sujets inclus étaient des vétérans de guerre, ce qui constitue une population d'étude éloignée de la nôtre qui se voulait naturalistique et avec des critères d'inclusion plus larges. Cette différence a pu aussi contribuer à limiter nos résultats en termes de cortisol sachant que les taux de cortisol restent sensibles aux différentes comorbidités et aux variations intra-individuelles^{136,148,149}.

En ce qui concerne la possible évolution des profils de sécrétion en cortisol au cours de la psychothérapie, l'équipe de Rauch a pu observer que les sujets ayant le mieux répondu à la psychothérapie par exposition prolongée avaient des CAR plus élevées en fin de thérapie que les sujets les moins répondeurs, et ce de façon significative. Dans notre

étude, nous avons choisi de comparer les AUC des sujets en pré-traitement par rapport aux AUC des sujets en post-traitement, de façon appariée. Cela nous a permis d'interpréter l'évolution individuelle des AUC au cours d'une psychothérapie. Nos résultats vont dans la même direction que ceux de l'équipe de Rapcencu où il n'était pas mis en évidence de différence significative entre le début et la fin de la psychothérapie. Ces auteurs s'étaient particulièrement intéressés à la différence des AUCi et des AUCg au cours de la thérapie en comparant les patients en rémission et les patients ayant conservé le diagnostic de TSPT¹¹⁸. Nos comparaisons correspondent à un travail exploratoire qu'il serait intéressant d'approfondir avec d'autres analyses. Bien que l'équipe de Olf se soit intéressée à d'autres données du cortisol, au dosage entre 8h et 10h, elle apporte des pistes de recherche intéressantes en tenant compte des scores de dépression lors des analyses¹¹⁵. Elle constate une différence significative entre les dosages pré et post-thérapie uniquement en intégrant les scores de la dépression. Dans le sens de l'intérêt de sélection de la population pour les analyses du cortisol, une autre équipe a pu observer que le fait d'être une femme n'ayant pas répondu à la psychothérapie prédit des AUCi en post-intervention plus importants que chez les femmes ayant bien répondu. Ils ne retrouvaient ces résultats ni chez les hommes ni en prenant l'AUCg comme outcome¹¹⁹. Cela viendra souligner la variabilité possible du cortisol en fonction des données sociodémographiques et des comorbidités.

Il reste encore difficile de faire le lien entre nos résultats et ce qui fait actuellement consensus dans la littérature où les profils de sécrétions en cortisol au réveil seraient diminués chez les patients avec TSPT^{77,150-152} et améliorés à la suite d'une psychothérapie^{75,115,116}. Il est possible que le retentissement biologique à la suite d'une psychothérapie nécessite un temps important pour se mettre en place et pouvoir être clairement observé. Nous pourrions envisager de réaliser un suivi à plus long terme des patients de notre étude, à un an de la psychothérapie par exemple.

D'autre part il serait intéressant de se focaliser sur les sécrétions de cortisol au moment des séances de psychothérapie et particulièrement sur celles en fin de séance. Ces analyses rechercheraient une diminution de la réactivité de l'axe HPA à la suite de remémorations de l'évènement, qui est associé à une diminution de la symptomatologie

de TSPT et probablement à une rémission. En ce sens, l'équipe de Gerardi avait pu observer une diminution significative des taux de cortisol salivaires en post-exposition chez les patients avec une amélioration à la CAPS de plus de 50%¹²¹.

4. Mise en avant des limites

Ces analyses présentent certaines limites. Les effectifs des deux groupes de psychothérapie ont été calculés pour mettre en évidence une différence significative de l'efficacité de la psychothérapie EMDR par rapport à la thérapie de soutien. Il est possible que ces effectifs soient cependant trop faibles pour mettre en évidence un effet de la sécrétion de cortisol sur l'efficacité de la thérapie ou des modifications de cette sécrétion à la suite de la rémission.

5. Mise en avant des forces

Ce travail viendra renforcer la littérature montrant l'efficacité de l'EMDR dans les TSPT et elle en validera son utilisation au sein d'une population naturalistique d'un CMP de secteur. Un accent particulier a été mis sur l'amélioration clinique à la suite d'une psychothérapie par EMDR, validant son intérêt chez l'ensemble des sujets et sans autre prédicteur significatif que la gravité clinique à l'inclusion évaluée par la CAPS-IV.

Les recherches sur les liens entre les profils de sécrétion en cortisol et la psychothérapie ont constitué une démarche innovante compte tenu du peu de littérature disponible. Le principal résultat est la valeur prédictive significative pour les AUC diurne à V1 compris dans le 2^{ème} tertile. Pour le reste et malgré le manque de résultats déterminants, les directions de recherche utilisées se sont montrées intéressantes et mériteraient d'être approfondies.

6. Perspectives

Les analyses sur les données recueillies dans l'étude Everest doivent être poursuivies et complétées. Des analyses futures pourront s'intéresser à distinguer l'effet des différentes variables du cortisol à l'inclusion sur l'amélioration des différents sous-groupes de symptômes, notamment les symptômes de reviviscences et d'hypervigilance, à 3 mois et à 12 mois, ainsi que l'évolution de ces constantes sur les sujets du groupe EMDR qui ont été suivis à 12 mois.

Il serait aussi très intéressant d'évaluer l'impact de la sécrétion du cortisol sécrété avant et après les séances d'EMDR, en utilisant les données des dosages qui ont été réalisés au sein du groupe EMDR, afin de déterminer si un niveau élevé d'hormone de stress observé juste avant une séance est associé à une meilleure efficacité de cette psychothérapie⁷⁵.

7. Conclusion

L'EMDR représente un des traitements de première ligne dans le TSPT de par l'ensemble des preuves de son efficacité, y compris en comparaison avec une psychothérapie de soutien au sein d'une population naturalistique. L'amélioration clinique s'étend aux trois dimensions de la symptomatologie de TSPT, les reviviscences, l'émoussement et l'évitement, et l'hyperactivité neurovégétative. Bien que l'exploration de l'implication du cortisol manque encore d'impact dans cette étude, il reste de nombreuses pistes à approfondir qui pourraient valider l'intérêt particulier des chercheurs à son sujet.

III. Bibliographie

1. guide_medicin_troubles_anxieux.pdf.
2. Alonso, J. *et al.* Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 21–27 (2004). doi:10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x
3. Lépine, J.-P. *et al.* [Prevalence and comorbidity of psychiatric disorders in the French general population]. *Encephale* **31**, 182–194 (2005).
4. Vaiva, G. *et al.* [Prevalence of trauma-related disorders in the French WHO study: Santé mentale en population générale (SMPG)]. *Encephale* **34**, 577–583 (2008).
5. Husky, M. M., 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* **28**, 275–282 (2015).
6. Ozer, E. J., Best, S. R., Lipsey, T. L. & Weiss, D. S. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychol Bull* **129**, 52–73 (2003).
7. Haute Autorité de Santé - ALD n°23 - Troubles anxieux graves. Available at: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_556489/fr/ald-n23-troubles-anxieux-graves. (Accessed: 11th December 2018)
8. Cusack, K. *et al.* Psychological treatments for adults with posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* **43**, 128–141 (2016).
9. Foa, E. B., Hembree, E. & Rothbaum, B. *Prolonged Exposure Therapy for PTSD: Emotional Processing of Traumatic Experiences, Therapist Guide*. (Oxford University Press).
10. *Traiter les psychotraumatismes*. (Dunod, 2016).
11. McLean, C. P. & Foa, E. B. Prolonged exposure therapy for post-traumatic stress disorder: a review of evidence and dissemination. *Expert Rev Neurother* **11**, 1151–1163 (2011).

12. Kaczurkin, A. N. & Foa, E. B. Cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: an update on the empirical evidence. *Dialogues Clin Neurosci* **17**, 337–346 (2015).
13. Powers, M. B., Halpern, J. M., Ferenschak, M. P., Gillihan, S. J. & Foa, E. B. A meta-analytic review of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder. *Clin Psychol Rev* **30**, 635–641 (2010).
14. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Recommandations, octobre 2006. *Médecine thérapeutique* **13**, 64–74 (2007).
15. Ballenger, et al. Consensus Statement Update on Posttraumatic Stress Disorder From the International Consensus Group on Depression and Anxiety. **8** (2004).
16. Stein, D. J., Ipser, J. C. & Seedat, S. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* CD002795 (2006).
doi:10.1002/14651858.CD002795.pub2
17. Shapiro, F. *Manuel d'EMDR (Intégration neuro-émotionnelle par les mouvements oculaires): Principes, protocoles, procédures*. (InterEditions, 2007).
18. Schwabe, L., Nader, K. & Pruessner, J. C. Reconsolidation of human memory: brain mechanisms and clinical relevance. *Biol. Psychiatry* **76**, 274–280 (2014).
19. Haagen, J. F. G., Smid, G. E., Knipscheer, J. W. & Kleber, R. J. The efficacy of recommended treatments for veterans with PTSD: A metaregression analysis. *Clin Psychol Rev* **40**, 184–194 (2015).
20. van den Berg, D. P. G. *et al.* Prolonged exposure vs eye movement desensitization and reprocessing vs waiting list for posttraumatic stress disorder in patients with a psychotic disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* **72**, 259–267 (2015).
21. Bisson, J. I. *et al.* Psychological treatments for chronic post-traumatic stress disorder. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* **190**, 97–104 (2007).

22. Chen, R. *et al.* The Efficacy of Eye Movement Desensitization and Reprocessing in Children and Adults Who Have Experienced Complex Childhood Trauma: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Front Psychol* **9**, 534 (2018).
23. Chen, Y.-R. *et al.* Efficacy of eye-movement desensitization and reprocessing for patients with posttraumatic-stress disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* **9**, e103676 (2014).
24. Calancie, O. G., Khalid-Khan, S., Booij, L. & Munoz, D. P. Eye movement desensitization and reprocessing as a treatment for PTSD: current neurobiological theories and a new hypothesis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* (2018). doi:10.1111/nyas.13882
25. Lin, C.-H., Yeh, S.-H., Lu, H.-Y. & Gean, P.-W. The similarities and diversities of signal pathways leading to consolidation of conditioning and consolidation of extinction of fear memory. *J. Neurosci.* **23**, 8310–8317 (2003).
26. Elzinga, B. M. & Bremner, J. D. Are the neural substrates of memory the final common pathway in posttraumatic stress disorder (PTSD)? *J Affect Disord* **70**, 1–17 (2002).
27. Parsons, R. G. & Ressler, K. J. Implications of memory modulation for post-traumatic stress and fear disorders. *Nat. Neurosci.* **16**, 146–153 (2013).
28. Elsey, J. W. B., Van Ast, V. A. & Kindt, M. Human memory reconsolidation: A guiding framework and critical review of the evidence. *Psychol Bull* (2018). doi:10.1037/bul0000152
29. Earnshaw, B. A. & Bressloff, P. C. Biophysical model of AMPA receptor trafficking and its regulation during long-term potentiation/long-term depression. *J. Neurosci.* **26**, 12362–12373 (2006).
30. Solomon, R. M. & Shapiro, F. EMDR and the Adaptive Information Processing Model Potential Mechanisms of Change. (2008). Available at: <http://www.ingentaconnect.com/content/springer/emdr/2008/00000002/00000004/art00009>. (Accessed: 2nd August 2018)

31. Harper, M. L., Rasolkhani-Kalhorn, T. & Drozd, J. F. On the Neural Basis of EMDR Therapy: Insights From qEEG Studies ,
On the Neural Basis of EMDR Therapy: Insights From qEEG Studies. *Traumatology* **15**, 81–95 (2009).
32. Ross, D. A. *et al.* An Integrated Neuroscience Perspective on Formulation and Treatment Planning for Posttraumatic Stress Disorder: An Educational Review. *JAMA Psychiatry* **74**, 407–415 (2017).
33. Shalev, A., Liberzon, I. & Marmar, C. Post-Traumatic Stress Disorder. *N. Engl. J. Med.* **376**, 2459–2469 (2017).
34. Yehuda, R. *et al.* Post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Dis Primers* **1**, 15057 (2015).
35. Baddeley, A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat. Rev. Neurosci.* **4**, 829–839 (2003).
36. Lilley, S. A., Andrade, J., Turpin, G., Sabin-Farrell, R. & Holmes, E. A. Visuospatial working memory interference with recollections of trauma. *Br J Clin Psychol* **48**, 309–321 (2009).
37. Veen, S. C. van, Engelhard, I. M. & Hout, M. A. van den. The effects of eye movements on emotional memories: using an objective measure of cognitive load. *European Journal of Psychotraumatology* **7**, 30122 (2016).
38. Gunter, R. W. & Bodner, G. E. How eye movements affect unpleasant memories: support for a working-memory account. *Behav Res Ther* **46**, 913–931 (2008).
39. Lee, C. W. & Cuijpers, P. A meta-analysis of the contribution of eye movements in processing emotional memories. *J Behav Ther Exp Psychiatry* **44**, 231–239 (2013).
40. van den Hout, M. A. *et al.* EMDR: eye movements superior to beeps in taxing working memory and reducing vividness of recollections. *Behav Res Ther* **49**, 92–98 (2011).
41. Umemoto, A., Drew, T., Ester, E. F. & Awh, E. A bilateral advantage for storage in visual working memory. *Cognition* **117**, 69–79 (2010).

42. Stickgold, R. Sleep-dependent memory processing and EMDR action. *Journal of EMDR Practice and Research* **2**, 289–299 (2008).
43. Jackowski, A. P. *et al.* Corpus callosum in maltreated children with posttraumatic stress disorder: a diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res* **162**, 256–261 (2008).
44. Aubert-Khalifa, S., Roques, J. & Blin, O. Evidence of a Decrease in Heart Rate and Skin Conductance Responses in PTSD Patients After a Single EMDR Session. *Journal of EMDR Practice and Research* **2**, 51–56 (2008).
45. Elofsson, U. O. E., von Schèele, B., Theorell, T. & Söndergaard, H. P. Physiological correlates of eye movement desensitization and reprocessing. *J Anxiety Disord* **22**, 622–634 (2008).
46. Pagani, M. *et al.* Neurobiological response to EMDR therapy in clients with different psychological traumas. *Front Psychol* **6**, (2015).
47. Herkt, D. *et al.* Facilitating access to emotions: neural signature of EMDR stimulation. *PLoS ONE* **9**, e106350 (2014).
48. Golkar, A. *et al.* Distinct contributions of the dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex during emotion regulation. *PLoS ONE* **7**, e48107 (2012).
49. Ohtani, T. *et al.* Hemodynamic responses of eye movement desensitization and reprocessing in posttraumatic stress disorder. *Neurosci. Res.* **65**, 375–383 (2009).
50. Solomon, R. M. & Shapiro, F. EMDR and the adaptive information processing model: Potential mechanisms of change. *Journal of EMDR Practice and Research* **2**, 315–325 (2008).
51. Nieoullon, A., Paradiso, M. A., Connors, B. W. & Bear, M. F. *Neurosciences: A la découverte du cerveau.* (Pradel, 2016).
52. Arlt, W. & Stewart, P. M. Adrenal corticosteroid biosynthesis, metabolism, and action. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **34**, 293–313, viii (2005).

53. Dunlop, B. W. & Wong, A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **89**, 361–379 (2019).
54. de Kloet, E. R. *et al.* Stress and Depression: a Crucial Role of the Mineralocorticoid Receptor. *J. Neuroendocrinol.* **28**, (2016).
55. Oudet, B., Rigabert, J., Young, J. & Raffin-Sanson, M.-L. Physiologie et exploration des sécrétions de cortisol et d'androgènes par la surrénale. */data/traites/gn/10-43047/* (2009).
56. de Quervain, D., Schwabe, L. & Roozendaal, B. Stress, glucocorticoids and memory: implications for treating fear-related disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* **18**, 7–19 (2017).
57. Sandi, C. Glucocorticoids act on glutamatergic pathways to affect memory processes. *Trends Neurosci.* **34**, 165–176 (2011).
58. Joëls, M., Pu, Z., Wiegert, O., Oitzl, M. S. & Krugers, H. J. Learning under stress: how does it work? *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* **10**, 152–158 (2006).
59. Pitman, R. K. *et al.* Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat. Rev. Neurosci.* **13**, 769–787 (2012).
60. Joëls, M., Karst, H. & Sarabdjitsingh, R. A. The stressed brain of humans and rodents. *Acta Physiol (Oxf)* **223**, e13066 (2018).
61. Steudte-Schmiedgen, S., Kirschbaum, C., Alexander, N. & Stalder, T. An integrative model linking traumatization, cortisol dysregulation and posttraumatic stress disorder: Insight from recent hair cortisol findings. *Neurosci Biobehav Rev* **69**, 124–135 (2016).
62. Bowers, M. E. & Yehuda, R. Intergenerational Transmission of Stress in Humans. *Neuropsychopharmacology* **41**, 232–244 (2016).
63. Morris, M. C., Hellman, N., Abelson, J. L. & Rao, U. Cortisol, heart rate, and blood pressure as early markers of PTSD risk: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* **49**, 79–91 (2016).

64. Sijbrandij, M., Kleiboer, A., Bisson, J. I., Barbui, C. & Cuijpers, P. Pharmacological prevention of post-traumatic stress disorder and acute stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* **2**, 413–421 (2015).
65. Zohar, J. *et al.* High dose hydrocortisone immediately after trauma may alter the trajectory of PTSD: interplay between clinical and animal studies. *Eur Neuropsychopharmacol* **21**, 796–809 (2011).
66. Smith, M. E. Bilateral hippocampal volume reduction in adults with post-traumatic stress disorder: a meta-analysis of structural MRI studies. *Hippocampus* **15**, 798–807 (2005).
67. Szeszko, P. R., Lehrner, A. & Yehuda, R. Glucocorticoids and Hippocampal Structure and Function in PTSD. *Harv Rev Psychiatry* **26**, 142–157 (2018).
68. Lupien, S. J., Juster, R.-P., Raymond, C. & Marin, M.-F. The effects of chronic stress on the human brain: From neurotoxicity, to vulnerability, to opportunity. *Front Neuroendocrinol* **49**, 91–105 (2018).
69. Sapolsky, R. M., Uno, H., Rebert, C. S. & Finch, C. E. Hippocampal damage associated with prolonged glucocorticoid exposure in primates. *J. Neurosci.* **10**, 2897–2902 (1990).
70. Meewisse, M.-L., Reitsma, J. B., de Vries, G.-J., Gersons, B. P. R. & Olf, M. Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* **191**, 387–392 (2007).
71. Wingenfeld, K., Whooley, M. A., Neylan, T. C., Otte, C. & Cohen, B. E. Effect of current and lifetime posttraumatic stress disorder on 24-h urinary catecholamines and cortisol: results from the Mind Your Heart Study. *Psychoneuroendocrinology* **52**, 83–91 (2015).
72. Gill, J., Vythilingam, M. & Page, G. G. Low cortisol, high DHEA, and high levels of stimulated TNF-alpha, and IL-6 in women with PTSD. *J Trauma Stress* **21**, 530–539 (2008).

73. Olf, M., Güzelcan, Y., de Vries, G.-J., Assies, J. & Gersons, B. P. R. HPA- and HPT-axis alterations in chronic posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* **31**, 1220–1230 (2006).
74. Pan, X., Wang, Z., Wu, X., Wen, S. W. & Liu, A. Salivary cortisol in post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* **18**, 324 (2018).
75. Rauch, S. A. M. *et al.* Biological and symptom changes in posttraumatic stress disorder treatment: a randomized clinical trial. *Depress Anxiety* **32**, 204–212 (2015).
76. Wahbeh, H. & Oken, B. S. Salivary cortisol lower in posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* **26**, 241–248 (2013).
77. Morris, M. C., Compas, B. E. & Garber, J. Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function: a systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev* **32**, 301–315 (2012).
78. Elzinga, B. M., Schmahl, C. G., Vermetten, E., van Dyck, R. & Bremner, J. D. Higher cortisol levels following exposure to traumatic reminders in abuse-related PTSD. *Neuropsychopharmacology* **28**, 1656–1665 (2003).
79. Yehuda, R. *et al.* Enhanced suppression of cortisol following dexamethasone administration in posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* **150**, 83–86 (1993).
80. de Kloet, C. S. *et al.* Assessment of HPA-axis function in posttraumatic stress disorder: pharmacological and non-pharmacological challenge tests, a review. *J Psychiatr Res* **40**, 550–567 (2006).
81. Yehuda, R., Golier, J. A., Halligan, S. L., Meaney, M. & Bierer, L. M. The ACTH response to dexamethasone in PTSD. *Am J Psychiatry* **161**, 1397–1403 (2004).
82. Laryea, G., Arnett, M. G. & Muglia, L. J. Behavioral Studies and Genetic Alterations in Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) Neurocircuitry: Insights into Human Psychiatric Disorders. *Behav Sci (Basel)* **2**, 135–171 (2012).

83. Cooper, O., Bonert, V., Moser, F., Mirocha, J. & Melmed, S. Altered Pituitary Gland Structure and Function in Posttraumatic Stress Disorder. *J Endocr Soc* **1**, 577–587 (2017).
84. Daskalakis, N. P., Lehrner, A. & Yehuda, R. Endocrine aspects of post-traumatic stress disorder and implications for diagnosis and treatment. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **42**, 503–513 (2013).
85. Miller, G. E., Chen, E. & Zhou, E. S. If it goes up, must it come down? Chronic stress and the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in humans. *Psychol Bull* **133**, 25–45 (2007).
86. Yehuda, R., Morris, A., Labinsky, E., Zemelman, S. & Schmeidler, J. Ten-year follow-up study of cortisol levels in aging holocaust survivors with and without PTSD. *J Trauma Stress* **20**, 757–761 (2007).
87. Inslicht, S. S. *et al.* Cortisol Awakening Response Prospectively Predicts Peritraumatic and Acute Stress Reactions in Police Officers. *Biol Psychiatry* **70**, 1055–1062 (2011).
88. Duncan, L. E. *et al.* Largest GWAS of PTSD (N=20 070) yields genetic overlap with schizophrenia and sex differences in heritability. *Mol. Psychiatry* **23**, 666–673 (2018).
89. Stein, M. B. *et al.* Genome-wide Association Studies of Posttraumatic Stress Disorder in 2 Cohorts of US Army Soldiers. *JAMA Psychiatry* **73**, 695–704 (2016).
90. Nees, F., Witt, S. H. & Flor, H. Neurogenetic Approaches to Stress and Fear in Humans as Pathophysiological Mechanisms for Posttraumatic Stress Disorder. *Biol. Psychiatry* **83**, 810–820 (2018).
91. Girgenti, M. J., Hare, B. D., Ghosal, S. & Duman, R. S. Molecular and Cellular Effects of Traumatic Stress: Implications for PTSD. *Curr Psychiatry Rep* **19**, 85 (2017).
92. Bachmann, A. W. *et al.* Glucocorticoid receptor polymorphisms and post-traumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* **30**, 297–306 (2005).
93. Neuner, F. *et al.* Psychological trauma and evidence for enhanced vulnerability for posttraumatic stress disorder through previous trauma among West Nile refugees. *BMC Psychiatry* **4**, 34 (2004).

94. Vaiserman, A. M. & Koliada, A. K. Early-life adversity and long-term neurobehavioral outcomes: epigenome as a bridge? *Hum. Genomics* **11**, 34 (2017).
95. Strüber, N., Strüber, D. & Roth, G. Impact of early adversity on glucocorticoid regulation and later mental disorders. *Neurosci Biobehav Rev* **38**, 17–37 (2014).
96. Koss, K. J., Hostinar, C. E., Donzella, B. & Gunnar, M. R. Social deprivation and the HPA axis in early development. *Psychoneuroendocrinology* **50**, 1–13 (2014).
97. van der Vegt, E. J. M., van der Ende, J., Kirschbaum, C., Verhulst, F. C. & Tiemeier, H. Early neglect and abuse predict diurnal cortisol patterns in adults A study of international adoptees. *Psychoneuroendocrinology* **34**, 660–669 (2009).
98. Cicchetti, D., Rogosch, F. A., Gunnar, M. R. & Toth, S. L. The differential impacts of early physical and sexual abuse and internalizing problems on daytime cortisol rhythm in school-aged children. *Child Dev* **81**, 252–269 (2010).
99. Maccari, S., Krugers, H. J., Morley-Fletcher, S., Szyf, M. & Brunton, P. J. The consequences of early-life adversity: neurobiological, behavioural and epigenetic adaptations. *J. Neuroendocrinol.* **26**, 707–723 (2014).
100. Zannas, A. S. & West, A. E. Epigenetics and the regulation of stress vulnerability and resilience. *Neuroscience* **264**, 157–170 (2014).
101. Yehuda, R. & Bierer, L. M. The Relevance of Epigenetics to PTSD: Implications for the DSM-V. *J Trauma Stress* **22**, 427–434 (2009).
102. Dias, B. G., Maddox, S., Klengel, T. & Ressler, K. J. Epigenetic mechanisms underlying learning and the inheritance of learned behaviors. *Trends Neurosci.* **38**, 96–107 (2015).
103. LeardMann, C. A., Smith, B. & Ryan, M. A. Do adverse childhood experiences increase the risk of postdeployment posttraumatic stress disorder in US Marines? *BMC Public Health* **10**, 437 (2010).

104. Turecki, G. & Meaney, M. J. Effects of the Social Environment and Stress on Glucocorticoid Receptor Gene Methylation: A Systematic Review. *Biol. Psychiatry* **79**, 87–96 (2016).
105. McGowan, P. O. *et al.* Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat. Neurosci.* **12**, 342–348 (2009).
106. Labonte, B. *et al.* Differential glucocorticoid receptor exon 1(B), 1(C), and 1(H) expression and methylation in suicide completers with a history of childhood abuse. *Biol. Psychiatry* **72**, 41–48 (2012).
107. Klengel, T. *et al.* Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nat. Neurosci.* **16**, 33–41 (2013).
108. Yehuda, R. *et al.* Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring. *Am J Psychiatry* **171**, 872–880 (2014).
109. Kuhlman, K. R., Chiang, J. J., Horn, S. & Bower, J. E. Developmental psychoneuroendocrine and psychoneuroimmune pathways from childhood adversity to disease. *Neurosci Biobehav Rev* **80**, 166–184 (2017).
110. Hodes, G. E. *et al.* Individual differences in the peripheral immune system promote resilience versus susceptibility to social stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **111**, 16136–16141 (2014).
111. Chiang, J. J., Taylor, S. E. & Bower, J. E. Early adversity, neural development, and inflammation. *Dev Psychobiol* **57**, 887–907 (2015).
112. Frazzetto, G. *et al.* Early trauma and increased risk for physical aggression during adulthood: the moderating role of MAOA genotype. *PLoS ONE* **2**, e486 (2007).
113. Byrd, A. L. & Manuck, S. B. MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behavior: meta-analysis of a gene-environment interaction. *Biol. Psychiatry* **75**, 9–17 (2014).

114. McGowan, P. O. *et al.* Promoter-wide hypermethylation of the ribosomal RNA gene promoter in the suicide brain. *PLoS ONE* **3**, e2085 (2008).
115. Olf, M., de Vries, G.-J., Güzelcan, Y., Assies, J. & Gersons, B. P. R. Changes in cortisol and DHEA plasma levels after psychotherapy for PTSD. *Psychoneuroendocrinology* **32**, 619–626 (2007).
116. Heber, R., Kellner, M. & Yehuda, R. Salivary cortisol levels and the cortisol response to dexamethasone before and after EMDR: a case report. *J Clin Psychol* **58**, 1521–1530 (2002).
117. Norrholm, S. D. *et al.* Baseline psychophysiological and cortisol reactivity as a predictor of PTSD treatment outcome in virtual reality exposure therapy. *Behav Res Ther* **82**, 28–37 (2016).
118. Rapcencu, A. E., Gorter, R., Kennis, M., van Rooij, S. J. H. & Geuze, E. Pre-treatment cortisol awakening response predicts symptom reduction in posttraumatic stress disorder after treatment. *Psychoneuroendocrinology* **82**, 1–8 (2017).
119. Pacella, M. L., Feeny, N., Zoellner, L. & Delahanty, D. L. The impact of PTSD treatment on the cortisol awakening response. *Depress Anxiety* **31**, 862–869 (2014).
120. Rothbaum, B. O. *et al.* A randomized, double-blind evaluation of D-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan War veterans. *Am J Psychiatry* **171**, 640–648 (2014).
121. Gerardi, M., Rothbaum, B. O., Astin, M. C. & Kelley, M. Cortisol Response Following Exposure Treatment for PTSD in Rape Victims. *J Aggress Maltreat Trauma* **19**, 349–356 (2010).
122. Yehuda, R. *et al.* Cortisol augmentation of a psychological treatment for warfighters with posttraumatic stress disorder: Randomized trial showing improved treatment retention and outcome. *Psychoneuroendocrinology* **51**, 589–597 (2015).

123. Surís, A., North, C., Adinoff, B., Powell, C. M. & Greene, R. Effects of exogenous glucocorticoid on combat-related PTSD symptoms. *Ann Clin Psychiatry* **22**, 274–279 (2010).
124. Yehuda, R., Harvey, P. D., Buchsbaum, M., Tischler, L. & Schmeidler, J. Enhanced effects of cortisol administration on episodic and working memory in aging veterans with PTSD. *Neuropsychopharmacology* **32**, 2581–2591 (2007).
125. Aerni, A. *et al.* Low-dose cortisol for symptoms of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* **161**, 1488–1490 (2004).
126. Schumacher, S., Niemeyer, H., Engel, S., Cwik, J. C. & Knaevelsrud, C. Psychotherapeutic treatment and HPA axis regulation in posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* **98**, 186–201 (2018).
127. Blake, D. D. *et al.* The development of a Clinician-Administered PTSD Scale. *J Trauma Stress* **8**, 75–90 (1995).
128. Weathers, F. W., Keane, T. M. & Davidson, J. R. Clinician-administered PTSD scale: a review of the first ten years of research. *Depress Anxiety* **13**, 132–156 (2001).
129. Derogatis, L. R. & Cleary, P. A. Factorial invariance across gender for the primary symptom dimensions of the SCL-90. *Br J Soc Clin Psychol* **16**, 347–356 (1977).
130. Fortin, M. F., Coutu-Wakulczyk, G. & Engelsmann, F. Contribution to the validation of the SCL-90-R in French-speaking women. *Health Care Women Int* **10**, 27–41 (1989).
131. Bernstein, D. P. & Fink, L. *Childhood trauma questionnaire: A retrospective self-report: Manual.* (Psychological Corporation, 1998).
132. Paquette, D., Laporte, L., Bigras, M. & Zoccolillo, M. Validation of the French version of the CTQ and prevalence of the history of maltreatment. *Santé mentale au Québec* **29**, 201–220 (2004).
133. Pruessner, J. C. *et al.* Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life Sci.* **61**, 2539–2549 (1997).

134. Pruessner, J. C., Kirschbaum, C., Meinlschmid, G. & Hellhammer, D. H. Two formulas for computation of the area under the curve represent measures of total hormone concentration versus time-dependent change. *Psychoneuroendocrinology* **28**, 916–931 (2003).
135. Shapiro, F. *Eye Movement Desensitization and Reprocessing (EMDR): Basic Principles, Protocols, and Procedures*. (Guilford Publications, 1995).
136. Zorn, J. V. *et al.* Cortisol stress reactivity across psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* **77**, 25–36 (2017).
137. Stalder, T. *et al.* Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines. *Psychoneuroendocrinology* **63**, 414–432 (2016).
138. Watts, S. & Lacerte, S. L'efficacité de l'EMDR dans le traitement de victimes souffrant d'état de stress post-traumatique : Recension des écrits. *Journal international de victimologie* **9**, (2011).
139. Valiente-Gómez, A. *et al.* EMDR beyond PTSD: A Systematic Literature Review. *Front Psychol* **8**, 1668 (2017).
140. Wood, E., Ricketts, T. & Parry, G. EMDR as a treatment for long-term depression: A feasibility study. *Psychol Psychother* **91**, 63–78 (2018).
141. *EMDR solutions: Pathways to healing*. (W W Norton & Co, 2005).
142. Taylor, S. Outcome Predictors for Three PTSD Treatments: Exposure Therapy, EMDR, and Relaxation Training. *Journal of Cognitive Psychotherapy* **17**, 149–161 (2003).
143. Karatzias, A. *et al.* Predicting treatment outcome on three measures for post-traumatic stress disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **257**, 40–46 (2007).
144. Wagenmans, A., Van Minnen, A., Sleijpen, M. & De Jongh, A. The impact of childhood sexual abuse on the outcome of intensive trauma-focused treatment for PTSD. *Eur J Psychotraumatol* **9**, 1430962 (2018).
145. Ehring, T. *et al.* Meta-analysis of psychological treatments for posttraumatic stress disorder in adult survivors of childhood abuse. *Clin Psychol Rev* **34**, 645–657 (2014).

146. Baldi, E. & Bucherelli, C. The Inverted “U-Shaped” Dose-Effect Relationships in Learning and Memory: Modulation of Arousal and Consolidation. *Nonlinearity Biol Toxicol Med* **3**, 9–21 (2005).
147. Cozolino, L. *The Neuroscience of Psychotherapy: Healing the Social Brain*. (WW Norton & Co, 2017).
148. Bronsard, G., Auquier, P. & Boyer, L. Links between early child maltreatment, mental disorders, and cortisol secretion anomalies. *J. Physiol. Paris* **110**, 448–452 (2016).
149. Segerstrom, S. C., Sephton, S. E. & Westgate, P. M. Intraindividual variability in cortisol: Approaches, illustrations, and recommendations. *Psychoneuroendocrinology* **78**, 114–124 (2017).
150. Wessa, M., Rohleder, N., Kirschbaum, C. & Flor, H. Altered cortisol awakening response in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology* **31**, 209–215 (2006).
151. Rohleder, N., Joksimovic, L., Wolf, J. M. & Kirschbaum, C. Hypocortisolism and increased glucocorticoid sensitivity of pro-inflammatory cytokine production in Bosnian war refugees with posttraumatic stress disorder. *Biol. Psychiatry* **55**, 745–751 (2004).
152. Neylan, T. C. *et al.* PTSD symptoms predict waking salivary cortisol levels in police officers. *Psychoneuroendocrinology* **30**, 373–381 (2005).

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

Résumé

Introduction : La psychothérapie « Eye Movement Desensitization and Reprocessing » (EMDR) fait partie des traitements de première ligne dans le Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT). L'objectif principal de cette étude est d'en évaluer l'efficacité au sein d'une population naturalistique, comparativement à une psychothérapie de soutien. Secondairement, il sera exploré l'implication des dérèglements biologique avec le cortisol.

Méthode : Il s'agit d'une étude clinique contrôlée randomisée comprenant 80 patients répartis en deux groupes de 40 et suivi sur trois mois. L'évaluation de la symptomatologie du TSPT a été réalisée avec la CAPS-IV. Les dosages du cortisol ont été réalisés à 5 temps différents et sur 2 jours consécutifs, comprenant le réveil, 30 minutes après le réveil, 60 minutes après le réveil, à 15h et à 21h. Il a été calculé des « area under the curve » (AUC) diurne et au réveil selon la méthode de calcul trapézoïdale de Pruessner, AUCi et AUCg. Les analyses statistiques du cortisol se sont basées sur des modèles de régression logistique et de régression linéaire ainsi que sur des comparaisons entre les valeurs en pré-thérapie et en post-thérapie.

Résultats : Il est observé une amélioration médiane de 47,00 points (35,75-68,00) dans le groupe EMDR contre 27,00 points (9,00-46,00) dans le groupe soutien, ce qui représente une différence significative en faveur de l'EMDR (p-value < 0,05). A la suite d'un ajustement sur les variables « Score CAPS à l'inclusion » et « Age à l'inclusion », les AUC diurne compris dans le 2^{ème} tertile montrent un intérêt statistiquement significatif dans la prédiction de la rémission à V2, avec un p-value à 0,027. Les autres variables du cortisol dont AUCi et AUCg n'ont pas fait preuve d'intérêt statistiquement significatif.

Conclusion : L'EMDR fait preuve d'une efficacité significativement supérieure à la psychothérapie de soutien dans le traitement des TSPT au sein d'une population naturalistique. Les analyses exploratoires de l'implication du cortisol manquent encore de résultats significatifs.

Mots clés

« Eye Movement Desensitization and Reprocessing » (EMDR) - Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT) – CAPS-IV - Cortisol – AUC diurne – AUCi – AUCg - biomarqueurs