

## Traitements médicamenteux de l'état de stress post-traumatique : revue de littérature

S. Elias\*, P. Louville\*\*, C. Navarre\*\*\*

L'état de stress post-traumatique, encore appelé "syndrome psychotraumatique", représente un ensemble d'éléments cliniques plus ou moins organisés et durables apparaissant à la suite d'événements objectivement traumatisants. Ces états névrotiques sont connus depuis très longtemps, puisque les premières descriptions cliniques remontent à l'Antiquité. Au cours des dernières années, les catastrophes nombreuses et la multiplication des actes de violence (hold-

up, prises d'otages, terrorisme, etc.) ont augmenté la fréquence de cette pathologie et entraîné un regain d'intérêt pour les patients qui en souffrent. Le traitement de ces patients est long, difficile, parfois aléatoire, et nécessite des abords diversifiés, fondés sur un accompagnement social et judiciaire, le support et l'utilisation de techniques psychothérapeutiques spécifiques, voire le recours à la chimiothérapie, qui demeure souvent justifié.

\* Centre hospitalier du Rouvray (secteur 76G01), Soiteville-lès-Rouen.

\*\* SAMU de Paris (CUMP), hôpital Necker, Paris.

\*\*\* Centre hospitalier du Rouvray (secteur 76G10), Soiteville-lès-Rouen.

Le diagnostic d'état de stress post-traumatique est une entité récente (DSM-III, 1980). Si la prévalence des troubles post-traumatiques semble élevée, ces états psychopathologiques et les comorbidités qui leur sont fréquemment associées sont souvent méconnus ou non diagnostiqués. Les stratégies thérapeutiques font souvent appel à la chimiothérapie. La plupart des essais cliniques menés chez des patients souffrant de troubles psychiques post-traumatiques ont objectivé l'efficacité thérapeutique des antidépresseurs, des régulateurs de l'humeur, des anticonvulsivants et des anxiolytiques. Cet article se propose un rappel des théories neurobiologiques expliquant la constitution des troubles, l'intérêt de la chimiothérapie et son application clinique.

**Mots clés :** État de stress post-traumatique – Modèle neurobiologique – Chimiothérapie

Si les outils thérapeutiques des états de stress post-traumatiques sont nombreux, ils doivent être adaptés à chaque cas particulier, après une évaluation clinique rigoureuse supposant une bonne connaissance des troubles post-traumatiques et des comorbidités qui leur sont fréquemment associées.

Pour mémoire, les symptômes exprimés par les patients souffrant de troubles post-traumatiques sont de trois ordres : les troubles anxieux, l'inhibition (et affects dépressifs associés) et les troubles du sommeil (1). L'anxiété comprend, d'une part, la composante anxieuse du vécu de détresse qui accompagne les reviviscences et, d'autre part, les manifestations de l'anxiété propre-

ment dite, car le patient est un être qui est devenu anxieux : anxiété flottante avec vécu permanent d'insécurité et paroxysmes d'angoisse psychique ou somatique (1). L'inhibition, indifféremment présentée sous la plainte "fatigue" ou "dépression", désigne tantôt les symptômes d'asthénie (physique, psychique et sexuelle), tantôt le repli de la personnalité, avec démotivation, impression d'un monde lointain et peu attirant, sentiment d'avenir bouché et tendance au repli sur soi (1). L'insomnie est caractérisée par une difficulté d'endormissement et un sommeil léger, dans

lequel le moindre bruit provoque le réveil anxieux du patient (1).

Ces troubles, source d'inconfort et de souffrance, justifient la prescription de psychotropes (antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques) qui, au-delà de leur action symptomatique, peuvent dépasser ce cadre par leurs effets psychodynamiques.

Cet exposé propose une revue de la presse médicale (essentiellement nord-américaine et israélienne) permettant de dégager un intérêt particulier pour certaines molécules, investiguées et sélectionnées en fonction des différents modèles neuro-biologiques qui ont été avancés pour expliquer les troubles psychotraumatiques.

## Mécanismes neurobiologiques de l'état de stress post-traumatique

Les structures et mécanismes neurophysiologiques impliqués dans la constitution des états de stress post-traumatiques sont complexes et ont motivé de nombreux travaux de recherche. Quelles que soient ces avancées, s'il n'y a pas à attendre de la science qu'elle réduise le sujet au réel de sa biologie, reste qu'un rappel succinct des données biologiques et psychophysiologiques mises en jeu dans la constitution du syndrome psychotraumatique s'impose. Ainsi, la plupart des travaux réalisés rendent compte de perturbations au niveau de l'axe sympathique ou de l'axe corticotrope chez les patients présentant un état de stress post-traumatique.

### Le système noradrénergique

L'augmentation de libération de noradrénaline et d'adrénaline a fait l'objet de nombreux travaux (2, 3). Ces données objectivent une hyperactivité du système noradrénergique chez les patients souffrant d'un état de stress post-traumatique, hyperactivité ayant des implications importantes pour la compréhension de ces troubles. En particulier, de nombreux symptômes, comme les attaques de panique, l'insomnie, les cauchemars, l'hypervigilance et les reviviscences, sont attribuables à une augmentation de la fonction noradrénergique (3). Les conséquences thérapeutiques de l'hyperactivité noradrénergique dans les états de stress post-traumatiques et les symptômes qui en découlent s'orientent vers des molécules réduisant la fonction noradrénergique, comme l'hydrochloride de clonidine (Catapressan®), agoniste alpha 2 adrénergique, diminuant le fonctionnement noradrénergique central par rétro-régulation.

### Le système dopaminergique

L'hyperactivité induite par le stress dans le système dopaminergique central est impliquée, selon certains auteurs dans certaines dimensions des états de stress post-traumatiques. Ils évoquent sa participation dans certaines manifestations anxieuses, l'hypervigilance et les réactions de sursauts (4). Sur le plan thérapeutique, des substances diminuant la fonction dopaminergique peuvent, en théorie, alléger certains symptômes, en particulier l'hypervigilance et la dimension persécutive. Ces données sont à évaluer sur le long cours. Cependant, certains cliniciens ont proposé la prescription de neuroleptiques chez des patients présentant des symptômes psychotiques ou une impulsivité sévère (5).

### Le système opiacé endogène

Un des premiers effets comportementaux d'un stress majeur est l'analgésie, qui résulte de la libération d'opiacés endogènes. Actuellement, il n'existe aucun argument de certitude absolue pour que les effets d'un stress incontrôlable sur les opiacés endogènes soient à relier aux symptômes cliniques associés au syndrome de stress post-traumatique, mais il convient de remarquer que l'augmentation biologique des opiacés et de l'activité noradrénergique centrale est le plus souvent contemporaine de l'augmentation des symptômes de l'état de stress post-traumatique (6).

### Le système hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien (axe corticotrope)

Au cours du stress, l'augmentation initiale de la synthèse des glucocorticoïdes est suivie d'une inhibition secondaire, par la mise en jeu de nombreux neuro-médiateurs (2). Il a été montré, chez des vétérans militaires souffrant d'un état de stress post-traumatique, en comparaison avec des sujets déprimés et des sujets normaux, une diminution de l'élimination urinaire du cortisol (3), une

moyenne plus faible du taux de cortisolémie mesurée à plusieurs périodes du nyctémère (7) et une augmentation du taux plasmatique des récepteurs aux glucocorticoïdes (8). Par ailleurs les sujets souffrant de troubles post-traumatiques présentent une hyperfreination du cortisol en réponse à la dexaméthasone (7), supposant un renforcement du *feed-back* négatif de la régulation du cortisol dans l'état de stress post-traumatique (9).

Le renforcement du *feed-back* négatif de la régulation du cortisol est secondaire à l'augmentation initiale du taux plasmatique de cortisol (8). Yehuda et al. (8) ont repris deux études de Resnick et al. (1995) et de McFarlane et al. (1997) qui avaient étudié le fonctionnement de l'axe corticotrope dans les heures, jours et mois suivant un viol ou un accident de la route. Au moment de l'accident, les patients qui ont développé un état de stress post-traumatique avaient les taux de cortisol les plus bas et les patients qui se sont déprimés avaient les taux les plus hauts. Yehuda fait remarquer que la différence entre les taux plasmatiques de cortisol des patients développant un état de stress post-traumatique et ceux des patients ne développant pas d'état pathologique a été mesurée dans les suites immédiates du traumatisme, mais que cette différence pouvait préexister à l'événement traumatique. Yehuda s'interroge sur un éventuel dysfonctionnement neuroendocrinien antérieur au traumatisme, supposant une prédisposition neurobiologique individuelle, indépendante et antérieure au traumatisme, à développer un syndrome psychotraumatique.

Les principaux symptômes de l'état de stress post-traumatique – la reviviscence du traumatisme, l'évitement des stimuli associés au traumatisme et l'hyper-éveil – sont liés à des mécanismes neurologiques complexes tels que le conditionnement par la peur, l'extinction expérimentale et la sensibilisation com-

portementale (4). Ces perturbations pourraient être liées à des dysfonctionnements au niveau de plusieurs structures cérébrales et, tout particulièrement, de l'amygdale, du locus coeruleus et de l'hippocampe, en association avec les perturbations neurohormonales évoquées précédemment (4).

## Traitement médicamenteux de l'état de stress post-traumatique

### Les antidépresseurs

Parmi les psychotropes, il semble que la place des antidépresseurs soit prometteuse dans le traitement du syndrome psychotraumatique, ce d'autant qu'un trouble dépressif accompagne ou aggrave, parfois, le tableau clinique.

#### Les imipraminiques

Les antidépresseurs imipraminiques ont été les plus étudiés dans le traitement des états de stress post-traumatiques. Les études contrôlées pour l'évaluation de leur indication thérapeutique sont nombreuses. On retiendra principalement les études suivantes :

- les études de Burstein (1984) (10) et de Frank et al. (1986) évaluant l'imipramine ;
- les études de Bleich et al. (1986) (11) et de Davidson et al. (1990) (12) évaluant l'amitriptyline ;
- l'étude de Reist et al. (1989) (13) évaluant la désipramine ;
- l'étude de Chen (1991) (14) évaluant la clomipramine ;
- l'étude de Crocq et Puech (1992) (15) évaluant l'amoxapine.

La comparaison de ces différents travaux pose certains problèmes méthodologiques, notamment en termes de comparabilité d'études qui utilisent des populations, des outils diagnostics, des durées de traitement et des critères d'efficacité différents.

Si les études ouvertes semblent montrer une amélioration globale des patients (même en l'absence de symptômes dépressifs), les quelques études en double aveugle versus placebo paraissent confirmer que les imipraminiques seraient actifs plutôt sur les troubles du sommeil et sur l'anxiété que sur les symptômes spécifiques du syndrome de stress post-traumatique.

- L'étude de Burstein (10) fait cependant état d'une amélioration des cauchemars et du syndrome de répétition grâce à un traitement par imipramine à raison de 50 à 350 mg par jour.
- Dans l'étude de Kosten et al. (1991) (16) avec imipramine, l'amélioration clinique globale est significative, associée à une diminution du syndrome de répétition après huit semaines de traitement.
- Dans l'étude de Davidson et al. (1990) (12) avec amitriptyline, les comportements d'évitement et l'effroi sont diminués, mais pas le syndrome de répétition ni l'hypervigilance après huit semaines de traitement.
- L'étude de Reist et al. (1989) (13) avec désipramine ne montre pas de différence significative entre le placebo et la molécule active après quatre semaines de traitement.
- L'étude de Chen (1991) (14) montre l'intérêt de la clomipramine, tricyclique sérotoninergique et noradrénergique, qui améliore le syndrome de répétition tout en diminuant les troubles obsessionnels.
- Enfin, l'étude de Crocq et Puech (1992) (15) avec l'amoxapine montre des résultats probants sur le versant "inhibition" du syndrome psychotraumatique, mais aussi sur l'anxiété et les manifestations de reviviscences.

Southwick et al. (17), reprenant quinze essais thérapeutiques contrôlés, des études ouvertes et des cas cliniques rapportés de patients souffrant d'un état de stress post-traumatique, traités par imi-

praminiques, ont mis en évidence que seuls 45 % des patients ont montré une amélioration clinique globale au décours du traitement, alors que cette amélioration concernait jusqu'à 82 % des patients traités par IMAO. Si les imipraminiques améliorent le syndrome de répétition des états de stress post-traumatiques constitués, leur rapport efficacité/tolérance fait privilégier les antidépresseurs à tropisme sérotoninergique.

L'amélioration clinique sous imipraminiques paraît dépendre de plusieurs facteurs. La réponse thérapeutique est meilleure si (18) :

- la symptomatologie est moins sévère ;
- l'événement traumatique est moins intense (études menées à partir des expériences de combat de vétérans du Vietnam) ;
- la personnalité est plus stable et en particulier moins sujette aux attaques de panique (Davidson et al., 1990-1993), (Kosten, 1992), (Reist et al., 1989), (Litz et al., 1990).

#### Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

Les principales études d'évaluation des IMAO irréversibles pour les états de stress post-traumatiques font référence à la phénelzine. La phénelzine, IMAO irréversible non commercialisé en France, bénéficie toujours de l'AMM en Grande-Bretagne et en Espagne, indiquée dans le traitement des dépressions atypiques, résistantes. Cette molécule fait l'objet d'investigations dans le traitement des troubles obsessionnels compulsifs et des conduites boulimiques.

Quatre grandes études contrôlées, à savoir les études d'Hogben et al. (1981) (19), de Davidson et al. (1987) (20), de Frank et al. (1988) (21) et de Kosten et al. (1991) (16) objectivent l'efficacité thérapeutique de la phénelzine sur la symptomatologie intrusive du syndrome psychotraumatique.

# mise au point

Seule l'étude de Shestatzky et al. (1988) (22) ne retrouve pas de différence significative dans l'amélioration clinique entre le groupe de patients traités par phénelzine et celui traité par placebo ; résultats médiocres qui furent attribués à une durée insuffisante de l'administration du traitement (quatre semaines au lieu de huit semaines dans les études sus-citées).

Si l'efficacité des IMAO non sélectifs est reconnue dans le traitement du syndrome psychotraumatique, leur prescription demeure limitée par le risque d'interactions médicamenteuses et par la nécessité d'observance de règles diététiques strictes. Ainsi, les IMAO réversibles, tels que la moclobémide et la brofaromine, offrent l'avantage d'une prescription beaucoup plus souple et ont fait l'objet d'études contrôlées pour leur évaluation thérapeutique dans les états de stress post-traumatiques.

L'évaluation de la moclobémide fait référence à l'étude ouverte de Neal et al. (1997) (23), qui montre une efficacité sur les symptomatologies dépressive et anxieuse et semble par ailleurs améliorer des symptômes spécifiques de l'état de stress post-traumatique (reviviscences, conduites d'évitement, hypervigilance). D'autres études contrôlées sont souhaitables pour contrôler l'efficacité thérapeutique de la moclobémide, qui demeure l'alternative de choix aux antidépresseurs à tropisme sérotoninergique dans le traitement du syndrome psychotraumatique.

L'évaluation de la brofaromine (non commercialisée en France) fait référence principalement à deux études ; l'une américaine (Baker et al., 1995) (24), l'autre européenne (Katz et al., 1994) (25). La brofaromine, molécule possédant les propriétés d'inhibiteur réversible de la monoamine-oxydase et d'inhibiteur de la recapture de la sérotonine, n'est actuellement commercialisée qu'aux États-Unis et en Suisse, où elle est indiquée dans le traitement des troubles majeurs de l'hu-

meur résistants, avec des résultats plus ou moins satisfaisants qui n'ont cependant pas conduit à un développement plus important. La brofaromine fait l'objet d'essais ouverts dans des cohortes de patients souffrant de phobies sociales et de troubles post-traumatiques.

Les deux études citées précédemment menées chez 158 patients souffrant de troubles post-traumatiques et traités par brofaromine ou placebo pendant dix à quatorze semaines, ont cependant montré des résultats assez décevants. Katz et al. (25) défend cependant l'intérêt de la brofaromine, attribuant la médiocrité des résultats obtenus à une imperfection méthodologique dans l'évaluation clinique avec les échelles utilisées et une réponse au placebo exceptionnellement élevée.

### *Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)*

Les IRS ont modifié les conduites thérapeutiques en psychiatrie, de par leur bonne tolérance clinique. Les IRS sont les molécules prescrites en première intention, avant les imipraminiques et les IMAO, dans le traitement de certaines formes de dépression, des troubles paniques et des troubles obsessionnels compulsifs. Les IRS semblent également le traitement de premier choix du syndrome de stress post-traumatique. Rappelons que de nombreux symptômes associés au syndrome de stress post-traumatique semblent résulter d'un dysfonctionnement des systèmes sérotoninergiques : ces symptômes sont en particulier l'agressivité, l'impulsivité, les intentions suicidaires, l'humeur dépressive, les crises de panique, les pensées obsessionnelles, les conduites et/ou dépendances alcooliques et/ou toxicomaniaques.

Les études cliniques contrôlées conduites sous fluoxétine de McDougale et al. (1990) (26), de Davidson et al. (1991) (27), de Nagy et al. (1993) (28), de De

Clercq et al. (1999) (29) montrent toutes une amélioration globale de la symptomatologie post-traumatique présentée.

L'étude de Shay (1992) (30), toujours conduite sous fluoxétine, objective quant à elle une diminution du comportement explosif chez les patients traités.

Les études cliniques contrôlées conduites sous sertraline de Kline et al. (1994) (31) et de Rothbaum et al. (1996) (32) montrent également une amélioration clinique des troubles spécifiques du syndrome psychotraumatique. Depuis peu aux États-Unis, la sertraline bénéficie de l'AMM pour le traitement des états de stress post-traumatiques.

Au cours des différentes études randomisées conduites, avec divers IRS (fluoxétine, fluvoxamine, sertraline), les investigateurs ont pointé par ailleurs la capacité des IRS à diminuer la symptomatologie d'effroi/torpeur du syndrome psychotraumatique, propriété qui n'avait pas été mise en évidence avec les autres molécules étudiées. Notons enfin l'indication des IRS chez des patients présentant une exogénose, en vue d'une aide au sevrage. D'où l'intérêt potentiel de leur prescription dans les états de stress post-traumatiques associés à une comorbidité alcoolique, intérêt qui reste toutefois à démontrer de manière rigoureuse.

### **Les benzodiazépines**

Dans la période péritraumatique précoce, le praticien peut être confronté à des situations aiguës, qui sont le plus souvent des troubles anxieux justifiant la prescription d'anxiolytiques tels que les benzodiazépines, qui restent les produits de référence.

Des effets cognitifs bénéfiques ont été décrits dans la prescription précoce de benzodiazépines :

– selon Tyrer et Murphy (1987), la propriété amnésiante antérograde des benzodiazépines participerait au déni de la situation traumatique et ainsi s'oppose-

# mise au point

rait à l'instauration de mécanismes de défense plus structurés ;

– par ailleurs, l'action désinhibitrice des benzodiazépines (sur l'inhibition anxieuse) favoriserait les capacités d'affrontement des situations et faciliterait les thérapies cognitivo-comportementales (10).

On connaît néanmoins les effets cognitifs négatifs de la prescription de benzodiazépines au cours de la période post-traumatique immédiate. Elle peut, selon certains auteurs, interférer avec la dimension psychologique visant à intégrer l'évènement traumatique (10).

Les études de Dunner et al. (1985) (33), de Feldman (1987) (34) et de Braun et al. (1990) (35) avec l'alprazolam, et les études de R.J. Lowenstein et al. (1988) (36), de Mellman et al. avec le clonazépam, menées auprès de patients présentant un état de stress post-traumatique sont contradictoires, et la plupart des auteurs rappellent que l'usage de benzodiazépines expose au risque habituel de dépendance, qui semble majoré chez ces patients.

La prescription de benzodiazépines dans les troubles psychotraumatiques se doit donc d'être ponctuelle, contrôlée et, si elle diminue l'anxiété générale, elle n'améliore pas spécifiquement ces troubles.

## La buspirone

La buspirone, un agoniste des récepteurs 5HT 1A, dont l'efficacité anxiolytique est comparable à celle des benzodiazépines dans le trouble anxieux généralisé, a été étudiée avec des résultats intéressants dans les troubles anxieux post-traumatiques (Duffy, 1994). L'efficacité anxiolytique de la buspirone est actuellement bien établie, de même que son efficacité dans le traitement de certains troubles dépressifs associés à un trouble anxieux, suggérant son indication dans le traitement des états de stress post-traumatiques. Par ailleurs, la buspirone,

administrée chez des rats au long cours, a montré une inversion du mécanisme de peur conditionnée (37).

L'efficacité thérapeutique de la buspirone dans les états de stress post-traumatiques nécessite cependant d'être confirmée dans d'autres études cliniques sur des échantillons plus larges. L'intérêt de cette molécule porte également sur sa souplesse de prescription : faible risque, pour ne pas dire absence de dépendance, d'accoutumance ou d'interaction avec l'alcool, contrairement aux benzodiazépines.

## Les neuroleptiques

À la suite d'un événement traumatique, au cours de la période péritraumatique précoce, des troubles dissociatifs peuvent survenir, caractérisés par une réduction de l'état de conscience, une focalisation émotionnelle ou un émoussement de la réactivité émotionnelle. Ces troubles dissociatifs s'organisent autour d'un sentiment de détachement vis-à-vis de l'environnement et un vécu de distorsion de la réalité (dépersonnalisation, déréalisation, etc.).

Les patients présentant un trouble dissociatif de l'identité, de la mémoire sont peu répondeurs aux neuroleptiques.

De même, les hallucinations semblent être peu améliorées par les neuroleptiques. La prescription de neuroleptiques demeure rarement préconisée dans les états de stress post-traumatiques, mais leurs effets sédatifs peuvent être mis à profit dans certains troubles du sommeil, atténuant notamment les cauchemars. Ainsi, les études de Leyba et Wampler (38) menées sous rispéridone (Risperdal®), de Dillard et al. (1993) et de Briole (1994) menées avec la thioridazine (Melleril®) et la propériciazine (Neuleptil®) montrent une amélioration des troubles du sommeil.

Enfin, Friedman et Southwick (39), au décours de plusieurs études menées chez

des vétérans militaires du Vietnam traités par neuroleptiques, suggèrent leur intérêt, tout particulièrement chez des patients présentant certains types de troubles de la personnalité, une agressivité latente, des comportements auto-agressifs ou encore des patients alléguant de nombreux flashs-back (2) (flashs-back considérés par certains auteurs comme des phénomènes hallucinatoires).

## Le lithium

La lithothérapie n'a pas prouvé son efficacité dans le traitement spécifique du syndrome psychotraumatique. Deux études ouvertes rapportent une diminution de l'hypervigilance des patients traités par lithium, sans effets sur le syndrome de répétition ni sur les symptômes d'évitement et sursauts (40). Plusieurs auteurs insistent sur l'intérêt du lithium chez des patients présentant une symptomatologie post-traumatique marquée par l'agressivité et l'impulsivité (41).

La lithothérapie demeure une indication de seconde intention dans le traitement des états de stress post-traumatiques, et plus particulièrement chez les patients résistants aux traitements instaurés, dont la symptomatologie est marquée par l'agressivité et l'irritabilité. Des études en double aveugle sur des échantillons plus larges sont souhaitables pour confirmer l'intérêt du lithium.

## Les anticonvulsivants

La carbamazépine, en complément de son intérêt sur l'impulsivité et les réactions de colère, paraît avoir un effet favorable sur l'évolution du syndrome psychotraumatique (Wolf et al., 1988) (42). L'efficacité de la carbamazépine a été objectivée dans les études de Lipper et al. (1986) (43) et de Wolf et al. (1988) (42).

En France, le valpromide (Dépamide®), qui bénéficie de l'AMM en psychiatrie pour les états d'agressivité et troubles caractériels, n'a pas fait l'objet d'étude

structurée dans le domaine des états de stress post-traumatiques. Le valpromide n'étant pas commercialisé aux États-Unis, c'est le valproate qui a été étudié dans le traitement des névroses traumatiques, avec des résultats très satisfaisants montrant une diminution des images intrusives et de l'hypervigilance ainsi que de l'anxiété (18). L'efficacité du valproate fait référence à l'étude de Fesler (1991) (44), menée auprès de vétérans militaires du Vietnam.

Si les anticonvulsivants ont un potentiel hépatotoxique non négligeable, leur intérêt dans le traitement des états de stress post-traumatiques est avéré, particulièrement lorsque irritabilité, réactions de sursaut et troubles caractériels prédominent dans le tableau clinique.

### L'inositol

L'inositol, molécule précurseur active sur différents neurotransmetteurs, et notamment sur le système sérotoninergique (Rahman et Newman, 1993), a été investigué au cours de plusieurs études en double aveugle ayant montré une amélioration de la symptomatologie dépressive avec l'inositol (Levine et al., 1995) et des troubles paniques (Benjamin et al., 1995). Les effets thérapeutiques de l'inositol observés au cours de ces études ont conduit à son investigation dans le traitement du syndrome psychotraumatique, telle l'étude de Kaplan et Levine (45), qui ne montre cependant pas d'amélioration de la symptomatologie spécifique du syndrome de stress post-traumatique.

### Propranolol et clonidine

Il existerait très probablement une dysrégulation de l'activité noradrénergique chez les patients présentant un état de stress post-traumatique, laissant supposer l'intérêt de l'utilisation d'agents adréno-lytiques dans le traitement de ces troubles. Pourtant, peu d'études contrôlées ont été conduites avec le propranolol (Avlocardyl®) ou la clonidine (Cata-

pressan®) auprès de patients souffrant de névrose traumatique.

Les études de Kolb et al. (1984) (46), de Famularo et al. (1988) (47) menées chez des patients présentant un état de stress post-traumatique traités par propranolol ont montré une diminution du syndrome de répétition, des symptômes d'hypervigilance et de sursauts ; amélioration clinique marquée occasionnellement par un phénomène de rebond à l'arrêt du traitement. L'étude de Kinzie (1989) (48), toujours menée sous propranolol, montre des résultats beaucoup plus décevants.

La clonidine jouerait un rôle régulateur du système noradrénergique grâce à son action agoniste des récepteurs alpha présynaptiques de type 2. La clonidine permettrait une amélioration globale du syndrome psychotraumatique et son efficacité a été objectivée dans plusieurs études (46, 49, 50).

### Les antihistaminiques

Certains antihistaminiques auraient une efficacité dans le traitement des rêves intrusifs récurrents (18). Brophy (51), Gupta et Popli (52) ont objectivé l'intérêt d'un traitement par cyproheptadine chez des patients présentant des rêves intrusifs persistants dans le cadre d'une névrose traumatique. Ces auteurs attribuent l'action de la cyproheptadine sur les rêves récurrents à ses interventions sur les systèmes cholinergiques et sérotoninergiques.

### Les opiacés

Il a été observé que l'augmentation biologique des opiacés et de l'activité noradrénergique centrale est le plus souvent contemporaine de l'augmentation des symptômes de l'état de stress post-traumatique. Glover (1993) (53) et Bills et al. (1993) (54), attribuant les réactions de sursauts à l'hyperactivité opiacée endogène supposée chez les patients souffrant d'un état de stress post-traumatique, ont étudié l'intérêt d'antidotes des mor-

phiniques, à savoir le nalméphène (Glover) (53) et la naltrexone (Bills et al.) (54) chez ces patients. Le nalméphène a amélioré les réactions de sursauts chez huit des dix-huit patients traités, et la naltrexone a diminué de façon significative les flashes-back. Cependant, certains patients de l'étude de Glover ont vu une exacerbation de leurs symptômes d'hypervigilance, et l'auteur de rappeler la prudence indispensable dans la prescription d'antagonistes morphiniques chez ces patients. La naltrexone a amélioré des patients présentant des troubles de la personnalité de type borderline et des patients présentant des troubles dissociatifs post-traumatiques avec conduite autoagressive (Braun) (55).

## Discussion

Les différentes hypothèses neurobiologiques avancées pour expliquer les troubles associés aux états de stress post-traumatiques ont eu des retombées limitées sur le plan thérapeutique. Nous retiendrons que le traumatisme initial pourrait entraîner une activation de structures cérébrales clés, comprenant notamment le locus coeruleus, l'aire tegmentale ventrale et l'amygdale associés aux systèmes dopaminergiques, noradrénergiques, opiacés endogènes et à l'axe corticotrope. Ces mécanismes neurologiques associés à des activations neurochimiques contribueraient à la persistance des souvenirs traumatiques et autres symptômes de l'état de stress post-traumatique. Nous insisterons sur le profil particulier du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien dans l'état de stress post-traumatique, qui est inverse de celui observé dans le stress chronique ou la dépression (Derynck, communication personnelle).

Certains résultats évoquent une hypersensibilité de l'axe corticotrope dans les

états de stress post-traumatiques constitués, avec une augmentation de la rétroaction négative du cortisol. Nous retiendrons enfin l'implication des systèmes sérotoninergiques dans la genèse de symptômes comme l'évitement, le repli, l'hyperréactivité comportementale aux stimuli anxiogènes (Derynck, communication personnelle).

Les catécholamines seraient plus impliquées dans le syndrome de répétition et les flashs-back (Derynck, communication personnelle).

## Conclusion

Parmi les psychotropes, il apparaît que la place des antidépresseurs est la plus intéressante dans le traitement des états de stress post-traumatiques. De plus, un trouble dépressif accompagne ou aggrave, le plus souvent, le tableau clinique. Toutefois, l'amélioration de la symptomatologie n'apparaîtrait qu'après huit semaines de traitement à posologie efficace et nécessiterait de prolonger le traitement pendant plusieurs mois. Les IMAO et les imipraminiques ont une efficacité sur les symptômes intrusifs, mais peu ou pas sur les comportements d'évitement et l'émoussement de la réalité. Les antidépresseurs à tropisme sérotoninergique améliorent aussi des symptômes spécifiques du syndrome psychotraumatique, avec une réelle action positive sur les intrusions, et ils ont l'avantage d'induire peu d'effets secondaires.

Les anxiolytiques n'ont que peu d'action sur les symptômes spécifiques du syndrome psychotraumatique, mais ils permettent une amélioration globale de l'anxiété, posant cependant le problème d'une accoutumance plus aiguë encore dans cette pathologie. Nous retiendrons enfin que si les neuroleptiques apaisent certains patients, atténuent certaines ruminations et troubles du sommeil, leur

efficacité sur les symptômes de dissociation est peu prouvée.

Les consensus thérapeutiques actuels des états de stress post-traumatiques n'ont certainement pas abouti à leur forme définitive. L'expérience montre que le traitement des patients souffrant de ces troubles est complexe et nécessite des approches multimodales. En effet nous ne disposons pas actuellement d'arguments en faveur d'une technique psychothérapeutique unique, ni d'un traitement chimiothérapeutique exclusif. Mais il apparaît clairement que l'amélioration clinique est d'autant plus satisfaisante que la prise en charge du patient est précoce et le traitement plus spécifique et adapté aux problématiques du patient.

## Références

1. Crocq L. *Les traumatismes psychiques de guerre*. Paris : Odile-Jacob.
2. Vallet D. *Le trauma ou le stress. Intérêts, limites et conséquences thérapeutiques des apports de la biologie*. *Revue française de psychiatrie et de psychologie médicale* 1997 ; 10.
3. Yehuda R et al. *Hypothalamic-pituitary-adrenal dysfunction in PTSD*. *Biol Psychiatry* 1991 ; 30 : 1031-48.
4. Charney DS et al. *Psychobiologic mechanisms of PTSD*. *Arch Gen Psychiatr* 1993 ; 50 : 294-305.
5. Friedman MJ. *Toward rational pharmacotherapy for PTSD : an interim report*. *Am J Psychiatry* 1998 ; 145 : 281-5.
6. Stuckey J et al. *Changes in MU opiate receptors following inescapable shock*. *Brain Res* 1989 ; 476 : 167-9.
7. Yehuda R et al. *Enhanced suppression of cortisol following a low dose of dexamethasone with post-traumatic stress disorder*. *Am J Psychiatry* 1993 ; 50 : 83-6.
8. Yehuda R, McFarlane AC, Shalev AY. *Predicting the development of post-traumatic stress disorder from the acute response to a traumatic event*. *Biol Psychiatry* 1998 ; 44 : 1305-13.
9. Yehuda R et al. *Dose-response changes in plasma cortisol and lymphocyte glucocorticoid receptors following dexamethasone administration in combat veterans with and without PTSD*. *Arch Gen Psychiatry* 1995 ; 52 : 583-93.
10. Burstein A. *Treatment of post-traumatic stress disorder with imipramine*. *Psychosomatics* 1984 ; 25 : 681-6.
11. Bleich A, Seigel B, Garb R et al. *PTSD following combat exposure : clinical features and psychopharmacological treatment*. *Br J Psychiatry* 1986 ; 149 : 365-9.
12. Davidson J, Kudler H, Smith R et al. *Treatment of post-traumatic stress disorder with amitriptyline and placebo*. *Arch Gen Psychiatr* 1990 ; 47 : 259-66.
13. Reist C et al. *A controlled trial of desipramine in 18 men with PTSD*. *Am J Psychiatry* 1989 ; 146 : 513-6.
14. Chen CJ. *The obsessive quality and clomipramine treatment in PTSD*. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 1087-8.
15. Crocq L, Puech D. *L'amoxapine dans le traitement des états de stress post-traumatiques*. *Psychologie Médicale* 1992 ; 24 (5) : 49-53.
16. Kosten TR et al. *Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder using phenelzine or imipramine*. *J Nerv Ment Dis* 1991 ; 179 : 366-70.
17. Southwick SM et al. *Use of tricyclics and monoamine oxidase inhibitors in the treatment of post-traumatic stress disorder : a quantitative review*. In : *Catecholamine function in PTSD : emerging concepts*. MM Murburg, Ed. Washington DC, American Psychiatric Press, 1994 ; 293-305.
18. Katz JF. *Les indications de la psychopharmacologie dans les états de stress post-traumatiques*. *Revue française de psychiatrie et de psychologie médicale*, 1997 ; 10.
19. Hogben GL, Cornfield RB. *Treatment of traumatic war neuroses with phenelzine*. *Arch Gen Psychiatr* 1981 ; 38 : 440-5.
20. Davidson J et al. *A pilot study of phenelzine in PTSD*. *Br J Psychiatry* 1987 ; 150 : 252-5.
21. Frank JB et al. *A randomized clinical trial of phenelzine and imipramine for PTSD*. *Am J Psychiatry* 1988 ; 145 : 1289-91.
22. Shestatzky M et al. *A controlled trial of phenelzine in post-traumatic stress disorder*. *Psychiatr Res* 1988 ; 24 : 149-55.

# mise au point

23. Neal LA, Shapland W, Fox C. An open trial of moclobemide in the treatment of PTSD. *Internat Clin Psychopharmacology* 1997 ; 12 : 231-7.
24. Baker DG et al. A double blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study of brofaromine in the treatment of post-traumatic stress disorders. *Psychopharmacology* 1995 ; 122 : 386-9.
25. Katz RJ et al. Pharmacotherapy of PTSD with a novel psychotropic. *Anxiety* 1994 ; 1 : 169-74.
26. McDougale CJ, Southwick SM, Charney DS, St James RL. An open trial of fluoxetine in the treatment of post-traumatic stress disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1991 ; 11 : 325-7.
27. Davidson J, Roth S, Newman E. Fluoxetine in post-traumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 1991 ; 4 : 425-79.
28. Nagy LM, Morgan CM, Southwick SM, Charney DS. An open prospective trial of fluoxetine in PTSD. *J Clin Psychopharmacol* 1993 ; 13 : 107-13.
29. De Clercq M, Vermeiren E, Hoyois P. Efficacité de la fluoxétine dans le traitement des états de stress post-traumatiques. *La Revue française de psychiatrie et de psychologie médicale* 1999 ; 24.
30. Shay J. Fluoxetine reduces explosiveness and elevates mood of Vietnam combat vets with PTSD. *J Trauma Stress* 1992 ; 5 : 97-101.
31. Kline NA, Dow BM, Brown SA, Matloff JL. Sertraline efficacy in depressed combat veterans with PTSD. *Am J Psychiatry* 1994 ; 151 : 621.
32. Rothbaum BO, Ninan PT, Thomas L. Sertraline in the treatment of rape victims with PTSD. *J Trauma Stress* 1996 ; 9 (4) : 865-70.
33. Dunner FJ, Edwards WP, Copeland PC. Clinical efficacy of alprazolam in PTSD patients. *New Research abstracts of the American Psychiatric Association, 138th Annual Meeting, 1985.*
34. Feldman TB. Alprazolam in the treatment of post-traumatic stress disorders. *J Clin Psychiatry* 1987 ; 48 : 5.
35. Braun P, Greenberg D, Dasberg H, Lerer B. Core symptoms of post-traumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment. *J Clin Psychiatry* 1990 ; 51 : 236-8.
36. Lowenstein RJ, Horstein N, Farber B. Open trial of clonazepam in the treatment of post-traumatic symptoms in multiple personality disorder. *Dissociation* 1988 ; 1 : 3-12.
37. Martin P, Beninger R, Hamon M, Puech AJ. Antidepressant-like action of 8-OH-DPAT, a 5-HT1A agonist, in the learned helplessness paradigm : evidence for a post-synaptic mechanism. *Behav Brain Res* 1990 ; 38 : 135-44.
38. Leyba CM, Wampler TP. Risperidone in post-traumatic stress disorder. *Psychiatric Services* 1998 ; 49 (2).
39. Friedman MJ, Southwick SM. Towards pharmacotherapy for PTSD. In : Friedman MJ, Charney DS, Deutch AY (ed). *Neurobiological and clinical consequences of stress : from normal adaptation to post-traumatic stress disorder*. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1995 ; 465-81.
40. Ferreri M. Névrose traumatique ou état de stress post-traumatique : repères cliniques et aspects thérapeutiques. *L'Encéphale* 1996 ; Sp VII : 7-14.
41. Friedman MJ. Drug treatment for post-traumatic stress disorders : answers and questions. In : *Annals New York Academy of Sciences*.
42. Wolf M, Alavi A, Mosnaim AS. PTSD in Vietnam veterans. Clinical and EEG findings : possible therapeutic effects of carbamazepine. *Biol Psychiatry* 1988 ; 23 : 642-4.
43. Lipper S et al. Preliminary study of carbamazepine in post-traumatic stress disorder. *Psychosomatics* 1986 ; 27 : 849-54.
44. Fesler FA. Valproate in combat-related post-traumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 1991 ; 52 : 9.
45. Kaplan Z, Amir M, Swartz M, Levine J. Inositol treatment of post-traumatic stress disorder. *Anxiety* 2 1996 ; 51-2.
46. Kolb LC et al. Propranolol and clonidine in the treatment of post-traumatic stress disorders of war. In : *Post-traumatic stress disorder : psychological and biological sequelae*. BA Van der Kolk Ed. Washington DC. American Psychiatric Press ; 1984 ; 97-107.
47. Famularo R et al. Propranolol treatment for childhood post-traumatic stress disorder, acute type : a pilot study. *Am J Dis Child* 1988 ; 142 : 1244-7.
48. Kinzie JD. Therapeutic approaches to traumatized cambodian refugees. *J Trauma Stress* 1989 ; 2 : 207-28.
49. Kinzie JD, Leung F. Clonidine in cambodian patients with post-traumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 1977 : 546-50.
50. Perry BD. Neurobiological sequelae of childhood trauma : PTSD in children. In : *Catecholamine function in post-traumatic stress disorder : emerging concepts*. MM Murburg, Ed. Washington DC. American Psychiatric Press, 1994 ; 233-55.
51. Brophy MH. Cyproheptadine for combat nightmares in PTSD and dream anxiety disorder. *Military Medicine* 1991 ; 156.
52. Gupta S, Popli A, Bathurst E et al. Efficacy of cyproheptadine for nightmares associated with post-traumatic stress disorder. *Compr Psychiatry* 1998 ; 39 (3) : 160-4.
53. Glover H. A preliminary trial of nalme-fene for the treatment of emotional numbing in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *J Psych Relat Sci* 1993 ; 30 : 255-63.
54. Bills LJ, Kreisler K. Treatment of flashback with naltrexone (Letter®). *Am J Psychiatry* 1993 ; 150 : 1430.
55. Braun BG. The use of naltrexone in the treatment of dissociative disorder patients. In : Braun BG, Carlson EB, ed. *Proceedings of the 7th International Conference on Multiple Personality/Dissociative States : 1990 November 9-11, Chicago, 20.*

Imprimé en France - Differdange S.A. 95110 Sannois  
Dépôt légal à parution - © Décembre 1984 - Médica-Press International S.A.