



La pharmacologie et le psychotraumatisme

Dr François DUCROCQ*
Dr Guillaume VAIVA**

*Dr François DUCROCQ**
Praticien Hospitalier
Psychiatre Coordinateur CUMP
CUMP-SAMU Régional de Lille
CHRU de LILLE
59037 LILLE cedex
Tel : 03 20 44 41 17 / Fax : 03 20 44 49 15
Mail : f-ducrocq@chru-lille.fr

*Dr Guillaume VAIVA***
Psychiatre
Professeurs des Universités
Clinique universitaire de psychiatrie
CHRU de LILLE
INSERM U513
Mail : gvaiva@chru-lille.fr



Dans le large champ du psychotraumatisme, les premiers travaux en pharmacologie débutent à la fin des années 80 et concernent le traitement de l'état de stress post traumatique dans des populations essentiellement constitués de vétérans du Vietnam. C'est ensuite parallèlement à l'augmentation du niveau de connaissance dans les domaines de la neurobiologie du stress et du trauma que l'approche pharmacologique dessinera des contours de plus en plus clair dans d'autres populations ainsi que face à des symptômes plus précoces.

Actuellement, l'efficacité de plusieurs classes thérapeutiques face aux troubles constitués est validée dans de nombreux travaux contrôlés robustes et bien menés. En outre, des recommandations consensuelles de bonne pratique sont établies depuis 1999 et le praticien dispose de plusieurs revues de littérature pertinentes et homogènes dans leurs conclusions. Si les premières études consistantes souffraient de quelques biais, ceux-ci sont maintenant évités. Depuis quelques années, les travaux disponibles reposent ainsi sur des outils validés, sur des méthodologies robustes et des populations suffisamment hétérogènes notamment en termes d'événement traumatique rencontré et d'intensité symptomatique. La plupart d'entre-eux sont répliquées dans de larges populations multicentriques, chez des sujets des deux sexes confrontés majoritairement à des événements de la vie civile et semblent avoir été bâtis avec suffisamment de recul (suivi sur 12 semaines, étude de la rechute et de la récurrence ...). Enfin, si l'efficacité n'a longtemps portée que sur la globalité du trouble, elle est maintenant démontrée sur les différents clusters du trouble, sur le retentissement global et la qualité de vie du sujet quand l'influence de la comorbidité est prise en considération, notamment avec les troubles de l'humeur. Bien que cette évolution se soit réalisée sur un temps relativement court, nous estimons avoir atteint une certaine maturité dans l'exploitation et la généralisation des résultats de différents travaux. En 2000, 12 études contrôlées concernaient 5 molécules différentes, dont la pertinence des résultats de deux d'entre elles suffisaient à la FDA américaine pour reconnaître cette même année une première officielle pour la sertraline. En 2005, plus d'une centaine de travaux sont publiés qui incluent plusieurs milliers de sujets chez qui l'efficacité de plus de 15 molécules appartenant à 9 classes thérapeutiques différentes a été testée. Il s'agit de tricycliques (désipramine, amitriptyline et imipramine), de sérotoninergiques (fluoxétine, paroxétine, sertraline), des IMAO classiques (phénelzine) et réversibles (broforamine), des nouveaux antidépresseurs (nefazodone), des anticonvulsivants (lamotrigine), des antipsychotiques (rispéridone, olanzapine), des benzodiazépines (alprazolam), d'un antagoniste α_1 adrénergique (prazosine) et de l'inositol. Malgré cette apparente hétérogénéité, les auteurs s'accordent sur le fait que les ISRS, notamment, après la fluoxétine, la sertraline et la paroxétine, représentent une stratégie médicamenteuse de première ligne sûre, efficace et bien tolérée. Alternative intéressante, les IRSNA ou biaminergiques tels la mirtazapine ou la venlafaxine semblent représenter une voie prometteuse mais seules de larges travaux contrôlés pourront amener des réponses plus nettes, par exemple au travers d'une éventuelle efficacité sur les troubles résistants aux ISRS, voire sur l'intérêt d'une prescription plus précoce qu'avec les ISRS purs qui semblent ne devoir être prescrits qu'après un délai de 2 voire 4 semaines après la

survenue de l'événement traumatique. La classe des anticonvulsivants semble également promise à un bel avenir. Si l'utilisation de la carbamazépine, du topiramate ou du gabapentin, seuls ou en association à des ISRS, a été considérée comme efficace sur des travaux ouverts, seul l'inhibiteur glutamatergique lamotrigine a fait l'objet d'un travail contrôlé qui témoignait de son efficacité supérieure au placebo sur 12 semaines. En ce qui concerne les antipsychotiques, des reports de cas ont rapportés une efficacité très focalisée des neuroleptiques classiques sur certains symptômes associés à des ESPT chroniques, complexes et résistants. Actuellement, des antipsychotiques atypiques tels olanzapine, rispéridone ou quétiapine ont fait preuve d'un intérêt clinique, notamment à faible posologie et en traitement adjuvant aux ISRS.

S'il est communément admis que le développement de l'état de stress post traumatique semble intimement lié à des mécanismes d'hyperveil survenant dans les suites immédiates de l'événement traumatique, l'hyperexcitation de l'axe HPA, l'hypercortisolémie et l'inondation catécholaminergique contemporaine de la réaction de stress semblent en être un substratum validé. Contrôler, maîtriser voire amender ces phénomènes contribueraient donc théoriquement à diminuer le risque de survenue ou l'intensité de troubles ultérieurs et représentent la base des stratégies de prévention secondaire. Cette thèse a été vérifiée dans quelques travaux qui ont clairement démontrés qu'un traitement pharmacologique prescrit chez des sujets récemment traumatisés, généralement dans les 12 premières heures, diminuait significativement la survenue ou l'intensité d'un ESPT. Si les benzodiazépines sont largement remises en question dans cet intérêt préventif, considérées par plusieurs auteurs comme favorisant ou risquant d'aggraver la survenue de troubles psychotraumatiques ultérieurs, le NPY, des antagonistes CRF ou corticoïdes, la DHEA, des agents glutamatergiques et des anticonvulsivants présentent un intérêt théorique évident. C'est également le cas pour la tianéptine, par son activité antistress, sa capacité à diminuer l'apoptose de l'hippocampe et du cortex et ses effets bénéfiques sur la plasticité neuronale. Il ne s'agit pour ces dernières que des pistes à explorer alors que des travaux établissent déjà un réel intérêt clinique pour trois autres molécules : l'analogue glutamatergique D-cyclosérine, le bêta-bloqueur propranolol et l'antihistaminique hydroxyzine. Le propranolol, prescrit au décours immédiat du trauma à une posologie de 120 mg/j pendant une courte période de 8 à 10 jours, s'est ainsi avéré efficace dans plusieurs travaux mais ne nous semble pas pouvoir représenter une prescription courante ou systématique. En revanche, dans l'attente des résultats de travaux en cours, un faisceau d'arguments nous conduit à considérer pour l'instant l'hydroxyzine, prescrite sur un modèle superposable à celui du propranolol (50 à 150 mg/j débuté dans les 12 heures et poursuivi 8 jours) comme l'alternative prioritaire aux benzodiazépines, tant dans un but curatif anxiolytique et sédatif que dans une nécessaire prévention de l'apparition d'un état de stress post traumatique.

1. Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ, Marshall RD, Nemeroff CB, Shalev AY et Yehuda R. *Consensus statement update on posttraumatic stress disorder from the international consensus group on depression and anxiety*. J Clin Psychiatry, 2004: 65 Suppl 1, 55-62.
2. Davidson JR. *Long-term treatment and prevention of posttraumatic stress disorder*. J Clin Psychiatry, 2004: 65 Suppl 1, 44-8.
3. Ducrocq F, Bordet R et Vaiva G. *Abords pharmacologiques*, in *Psychotraumatismes: prise en charge et traitements*. Paris, Masson, 2005, pp 70-78.
4. Ducrocq F et Vaiva G. *De la biologie du trauma aux pistes pharmacologiques de prévention secondaire de l'état de stress post-traumatique*. L'encéphale, 2005: 31(2), 212-26.
5. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM, Healy AR, Cheema F, Lasko NB, Cahill L et Orr SP. *Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol*. Biol Psychiatry, 2002: 51(2), 189-92.
6. Schoenfeld FB, Marmar CR et Neylan TC. *Current concepts in pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder*. Psychiatr Serv, 2004: 55(5), 519-31.
7. Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K, Averland B, Lestavel P, Brunet A et Marmar CR. *Immediate treatment with propranolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma*. Biol Psychiatry, 2003: 54(9), 947-9.

