Les psychotropes en situation de stress aigu : prévention de l'état de stress post-traumatique.

V. Vautier, C. Gorin, Y. Andruetan, P. Clervoy.

Résumé

Cet article propose de faire le point sur les principales pistes pharmacologiques de traitement des symptômes de détresse péri traumatiques sous l'angle particulier de la prévention secondaire de l'état de stress post-traumatique. Les principaux processus neurobiologiques contemporains des réactions de stress immédiates sont abordés afin de comprendre le mode d'action des molécules testées. Si certaines grandes lignes de traitement sont à présent bien connues, il s'avère qu'aucun consensus n'est réellement établi sur la conduite à tenir en phase immédiate et post immédiate.

Mots-clés : États de stress post-traumatique. Facteurs de risque. Prévention secondaire. Psychopharmacologie. Traitements immédiats.

Abstract

SECONDARY PREVENTIVE PHARMACOLOGICAL MEASURES FOR POST-TRAUMATIC STRESS DISORDERS.

This paper intends to analyze the existing and potential pharmacological possibilities to reduce the incidence of acute stress and to avoid the onset of chronic post-traumatic stress disorder. The authors propose some reflections about current knowledge in the neurobiology of trauma and in the psychopharmacology of immediate and post-immediate disorders.

Keywords: Immediate treatments. Post-traumatic stress disorder. Psycho-pharmacology. Risk factors. Secondary prevention.

DOSSIER

Introduction.

Face à un évènement traumatique, les réactions de stress sont multiples et plus ou moins spécifiques. Elles sont biologiques et psychologiques, généralement brèves, utiles et adaptatives, parfois prolongées et néfastes. En tout cas, un nombre considérable de travaux montrent qu'un niveau élevé de détresse péri traumatique est un facteur de risque majeur de survenue de symptômes psychiques post-traumatiques durables (1). Réduire et contrôler ces réactions post immédiates représente un défi pour les chercheurs et les cliniciens. Nous n'abordons pas ici les techniques psychothérapiques de prévention des états de stress post-traumatiques (PTSD) mais plutôt les pistes pharmacologiques de prise en charge en phase immédiate, susceptibles de prévenir la survenue d'un PTSD. Pour envisager ces pistes il est important de cerner les processus biologiques contemporains des réactions de stress dépassées.

La dissociation péri traumatique est le facteur de risque de développement d'un PTSD le plus souvent relevé dans la littérature, elle témoigne d'une dérégulation des mécanismes de réponses neurologiques au stress (2-4).

Principaux processus biologiques contemporains des réactions de stress adaptées.

Les régions cérébrales spécifiquement concernées lors des réactions de stress sont : le cortex sensori-moteur et préfrontal, le thalamus, le striatum, l'amygdale et l'hippocampe. Elles permettent l'appréciation du danger, sa mémorisation et l'élaboration d'une réponse adaptée.

La médiation neurobiologique dans ces zones dépend du système GABA/Glutamate, donc d'une balance permanente entre processus excitateurs (glutamatergiques) et inhibiteurs (GABAergiques) (5). Lorsque le fonctionnement de ces régions est harmonieux, des mécanismes de protection du système nerveux se mettent en place évitant ainsi toute toxicité cellulaire.

V. VAUTIER, médecin principal, praticien confirmé. C. GORIN, interne des hôpitaux des armées. Y. ANDRUETAN, médecin en chef, praticien certifié. P. CLERVOY, médecin en chef.

Correspondance : V. VAUTIER, Service de psychiatrie, HIA Sainte-Anne, BP 2055 – 83041 Toulon Cedex 9.

E-mail : virginie_vautier@hotmail.com

D'autres systèmes sont impliqués dans cette modulation et dans l'harmonisation de la réponse neurologique au stress, ce sont les systèmes dopaminergiques, adrénergiques et sérotoninergiques.

Principaux processus biologiques contemporains des réactions de stress dépassées.

Le glutamate joue un rôle activateur dans la communication et donc l'activation de ces régions. Dans les situations de stress extrême et prolongé, le glutamate est difficilement inactivé par son neurotransmetteur inhibiteur, le GABA, entraînant une cascade de réponses potentiellement toxiques pour la cellule (6). Bien qu'utiles pour se défendre d'une menace, ces réactions biologiques de stress et d'hyperéveil augmentent le risque de survenue de PTSD lorsqu'elles sont excessives (7).

La noradrénaline joue par ailleurs un rôle central dans le niveau d'alerte, la vigilance, l'attention et la réponse cardiovasculaire ainsi que dans l'encodage émotionnel et la consolidation mnésique de l'évènement traumatique. Chez l'homme, de nombreux travaux confirment les liens entre l'hyperactivité noradrénergique dans les suites immédiates de la confrontation à un traumatisme et le risque de développer un PTSD (8).

Aujourd'hui les pistes pharmacologiques les plus intéressantes concernent donc les systèmes noradrénergiques et glutamatergiques. Elles visent à réduire l'hyperréactivité noradrénergique et l'hyperexcitation glutamatergique.

Pistes d'intervention sur la transmission adrénergique.

L'objectif est de contrôler le climat d'hyperactivité noradrénergique dans les heures, jours et semaines qui suivent le traumatisme.

Intervention directe sur la transmission adrénergique.

La clonidine et la guanfancine, agonistes alpha 2 adrénergiques, activateurs des autorécepteurs présynaptiques, diminuent le largage d'adrénaline. Elles ont été efficaces chez des populations de vétérans, de réfugiés cambodgiens et d'enfants présentant un PTSD, de même que la prazozine (MINIPRESS), agoniste des récepteurs alpha 1 adrénergiques. Ce médicament est d'ailleurs assez couramment utilisé aux États Unis dans le traitement des cauchemars traumatiques. Mais cette molécule est difficilement maniable sur le terrain en raison de ses nombreux effets indésirables.

Ces molécules qui réduisent le climat d'hyperactivité noradrénergique n'ont pas encore été testées au décours immédiats du traumatisme (9-11).

Le propanolol (bloqueur bêta 1 et bêta 2 adrénergique non sélectif) a été testé dans une étude contrôlée où il a été administré dans les six heures suivant le trauma à la dose de 40 mg *versus* placebo, trois fois par jour pendant 10 jours (12). La réactivité psychophysiologique a été significativement moindre chez les sujets traités lorsqu'ils étaient exposés à des images rappelant l'évènement traumatique. D'autres études ont démontré l'intérêt potentiel de l'emploi du propanolol (13).

Pistes d'intervention sur les modulations de la transmission adrénergique.

Le neuropeptide Y (NPY) est un acide aminé qui inhibe la libération du neurotransmetteur auquel il est associé. Des études pré cliniques soulignent son rôle anxiolytique dans différents modèles animaux (14). Une diminution des capacités du NPY à moduler la noradrénaline augmenterait le risque de développer un PTSD après exposition à un évènement traumatique (15). Son utilisation précoce représente une piste à évaluer.

Le *Cortinotropin-releasing factor* (CRF) est un modulateur qui augmente la libération de noradrénaline après un stress. L'utilisation d'antagonistes du CRF représenterait également une approche intéressante.

Les opiacés endogènes qui jouent un rôle de contre régulation dans le système nerveux central (SNC), inhibent l'action de la noradrénaline et du CRF. Leur administration précoce après un évènement traumatique pourrait diminuer les processus de surconsolidation mnésique (8). Ils ont été spontanément consommés par les militaires et utilisés par les psychiatres militaires pour combattre la « *battle fatigue* » durant la Seconde Guerre mondiale. Saxe a évalué l'effet d'une administration de morphine sur l'évolution d'enfants atteints de brûlures graves. Il étudie ainsi la relation entre la dose de morphine précocement administrée à visée antalgique et le développement d'un PTSD six mois après la sortie de l'hôpital. Les patients ayant reçu les plus fortes doses de morphine présentent les plus fortes diminutions symptomatiques (16).

Le GABA est le neurotransmetteur cérébral inhibiteur le plus répandu. Les benzodiazépines (BZD) potentialisent son action. Il participe à l'inhibition physiologique des transmissions adrénergiques. Des taux plasmatiques bas en GABA après un évènement traumatique ont été mis en relation avec le développement ultérieur de syndromes psycho traumatiques. Il est donc légitime de penser que l'utilisation à court terme des benzodiazépines chez des sujets présentant un état de stress aigu va réduire les symptômes psycho traumatiques. Mais cette idée a été remise en question ces dernières années. Des études très récentes ont d'abord dénoncé l'utilisation prolongée des BZD puis leur utilisation tout court en phase post immédiate. Certains travaux suggèrent même que l'utilisation des BZD en traitement immédiat puisse être associée à des taux élevés de PTSD ultérieurs (8). D'autres études mettent en évidence l'absence de bénéfice des BZD dans la prévention du PTSD (17).

Il est, en effet, possible que l'utilisation de ces molécules diminue la capacité à expérimenter de hauts niveaux d'hyperéveil, ce qui semblerait nécessaire à la survenue de phénomènes d'extinction (18).

Pistes d'intervention sur la transmission glutamatergique.

La dissociation péri traumatique est devenue une cible privilégiée pour des interventions précoces. Des sous types de récepteurs glutamatergiques NMDA (acide N-méthyl-D-aspartique) jouent un rôle important dans ces manifestations dissociatives. Une première approche viserait à restaurer les mécanismes inhibiteurs du glutamate via les opioïdes endogènes ou le système GABAergique. Si les opiacés ne sont pas recommandés à long terme, il est possible que ces agents diminuent la fréquence et l'intensité des symptômes dissociatifs péri traumatiques dont on sait qu'ils sont prédictifs de la survenue de PTSD.

Une étude menée aux USA en 2008 a montré que l'utilisation de doses modérées de Kétamine chez des soldats gravement brulés était associée à une moindre prévalence des PTSD par rapport aux soldats n'ayant pas reçu de kétamine. Le mécanisme est peu clair mais les auteurs suggèrent que cet effet préventif serait lié à plusieurs propriétés de ce produit : un meilleur contrôle de la douleur, un phénomène de neuroprotection, et l'antagonisme des récepteurs NMDA (19).

Les ISRS (Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) seraient susceptibles de diminuer l'activité glutamatergique à long terme via leurs effets sur la transmission GABAergique.

Les thymorégulateurs.

Plusieurs études américaines récentes montent l'intérêt des thymorégulateurs dans la prévention et le traitement du PTSD grâce à leur capacité à réduire les phénomènes d'hyperéveil contemporains des réactions de stress aigu et des états de stress post- traumatiques.

La lamotrigine, agoniste des récepteurs NMDA, agit en diminuant la libération pré-synaptique de glutamate chez des volontaires sains. Le lithium, le valproate et le topiramate ont également montré leur intérêt dans des études contrôlées ou au travers de cas cliniques publiés aux États-Unis tout récemment (20, 21).

Pistes d'intervention sur la dimension dépressive : les agents sérotoninergiques.

La présence massive de symptômes dépressifs dans les semaines qui suivent l'évènement traumatique prédit le développement d'un PTSD (22). Il faut donc soigner efficacement toute symptomatologie dépressive post-traumatique d'autant que les ISRS et la tianeptine ont un intérêt certain dans la réversibilité des phénomènes de perte neuronale constatée fréquemment dans les suites de la confrontation au stress.

Une étude a mis en évidence l'intérêt des tricycliques dans le contrôle de l'état de stress aigu dans une population d'enfants hospitalisés pour des brûlures, ce qui suggère l'intérêt de ces molécules dans l'éventuelle prévention du PTSD (23).

La buspirone semble être également une voie intéressante en prévention secondaire d'autant qu'elle ne présente pas les inconvénients des BZD.

Conclusion.

Ces études donnent des résultats étonnants et peu exploités en France comme par exemple le fait que l'emploi des BZD est inopérant voir délétère dans le traitement du stress aigu et la prévention du PTSD. Il faut d'ailleurs privilégier, dans cette phase post immédiate, l'emploi de l'ATARAX (hydroxysine) dans une optique anxiolytique rapide.

L'ensemble des pistes évoquées ci-dessus demande néanmoins à être étudié au cours de travaux contrôlés sur de larges populations. Il existe aujourd'hui peu de consensus et encore moins de recommandations officielles sur la conduite à tenir malgré l'émergence de multiples hypothèses pharmacologiques.

Mais rien est simple, de récents travaux incitent à la prudence quant à cet effort précoce qui consiste à favoriser ces actions « anti-glutamate ». En effet, les phénomènes de plasticité neuronale particulièrement bénéfiques dépendent des neurotransmetteurs excitateurs comme le glutamate (24). Des actions précoces excessives pourraient ainsi nuire aux phénomènes d'apprentissage, d'extinction et de récupération neuronale. Des efforts sont à fournir en matière de compréhension des phénomènes de neurotoxicité et de neuroprotection.

DOSSIER

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Birmes P, Brunet A. Entités cliniques immédiates et post immédiates prédictives du développement d'un trouble de stress post-traumatique. In : Vaiva G, Lebigot F, Ducrocq F, Goudenand M. Psychotraumatismes : prise en charge et traitement. Masson, Paris; 2005:34-9.
2. Birmes P. The predictive power of peritraumatic dissociation and acute stress symptoms for posttraumatic stress symptoms: a three months prospective study. Am J psychiatry 2003;160(7):1337-9.
3. Simeon D. Peritraumatic reactions associated with the world Trade Center disaster. Am J Psychiatry 2003;160(9):1702-5.
4. Vaiva G, Brunet A, Lebigot F. Fright and other peritraumatic responses after a serious motor vehicle accident: prospective influence on acute PTSD development. Can J Psychiatry 2003;48(6):395-401.
5. Ducrocq F, Vaiva G. De la biologie du trauma aux pistes pharmacologiques de prévention secondaire de l'ESPT. L'encéphale 2005;31(2) 212-26.
6. Elias S. L'intervention médico psychologique précoce en situation de catastrophe : étude clinique menée auprès des victimes rescapées du naufrage de Banyoles. Synapse 2000;163:47-51.

7. Abenhaim L. Study of civilian victims of terrorist attacks. J Clin Epidemiol 1992;45(2):103-9.
8. Vaiva G, Ducrocq F, Debien C. Pistes pharmacologiques pour une intervention précoce. In : Vaiva G, Lebigot F, Ducrocq F, Goudenand M. Psychotraumatismes : prise en charge et traitement. Masson, Paris;2005:121-6.
9. Pitman RK, Sanders KM, Zusman RM. Pilot study of secondary prevention of PTSD with propanolol. Biol Psychiatry 2002;51(2):189-92.
10. Cukor J, Spitalnick J, Difede J, Rizzo A, Rothbaum BO. Emerging treatments for PTSD. Clin Psychol Rev;2009 sept 10.
11. Thompson CE, Taylor FB, McFall ME, Barnes RF, Raskind MA.. Nonnightmare distressed awakenings in veterans with posttraumatic stress disorder: response to prazosin. J Trauma Stress 2008 aug;21(4):417-20
12. Taylor F, Cahill L. Propanolol for reemergent posttraumatic stress disorder following an event of retraumatization: a case study. J Trauma stress 2002;15(2):432-7.
13. Vaiva G, Ducrocq F, Jezequel K. Immediate treatment with propanolol decreases posttraumatic stress disorder two months after trauma. Biol Psychiatry 2003;54(9):947-9.
14. Heilig M, Widerlov E. Neurobiology and clinical aspects of neuropeptide Y. Crit Rev Neurobiol 1995;9(2):115-36.
15. Rasmusson AM, Hauger RL, Morgan CA. Low baseline and Yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. Biol Psychiatry 2000;47(6):526-39.
16. Saxe G, Stoddar F, Courtney D. Relationship between acute morphine and the course of PTSD in children with burns. J Am Acad child Adolesc Psychiatry 2001;40(8):915-21.
17. McGhee LL, Maani CV, Garza TH, De Socio PA, Gaylord KM, Black IH. The relationship of intravenous midazolam and posttraumatic stress disorder development in burned soldiers. J Trauma 2009 apr;66(4):186-90.
18. Walker DL, Davis M. The role of amygdale glutamate receptors in fear learning, fear potentiated startle, and extinction. Pharmacol biochem behav 2002;71(3):379-92.
19. Mc Ghee LL, Maani CV, Garza TH, Gaylord KM, Black IH. The correlation between ketamine and posttraumatic stress disorder in burned service members. J Trauma 2008 feb.
20. Berlin HA. Antiepileptic drugs for the treatment of post-traumatic stress disorder. Curr Psychiatry Rep. 2007 aug.
21. Mello MF, Yeh MS, Barbosa Neto J, Braga LL, Fiks JP, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy of topiramate in the treatment of post-traumatic stress disorder. BMC psychiatry, 2009 may 29.
22. Friedman SA. Predictions of chronic PTSD, a prospective study. Br J Psychiatry 1999;147: 353-9.
23. Robert R. Imipramine treatment in pediatric burnspatients with symptoms of acute stress disorder: a pilot study. J Am Acad child Adolesc Psychiatry 1999;38(7):873-82.
24. Davis M, Myers K. The role of glutamate and gamma-aminobutyric acid in fear extinction. Biol Psychiatry 2002;52:998-1007.