

Traitement pharmacologique des états de stress post-traumatique

Renaud de Beaurepaire

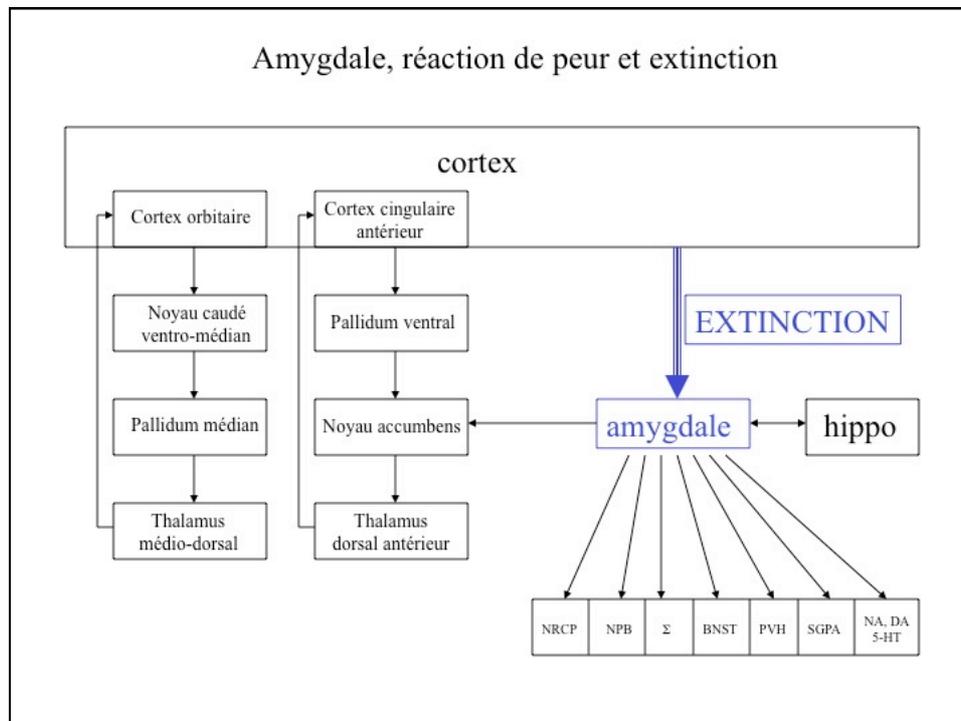


DIU - 2013

Etat de stress post-traumatique (ESPT)

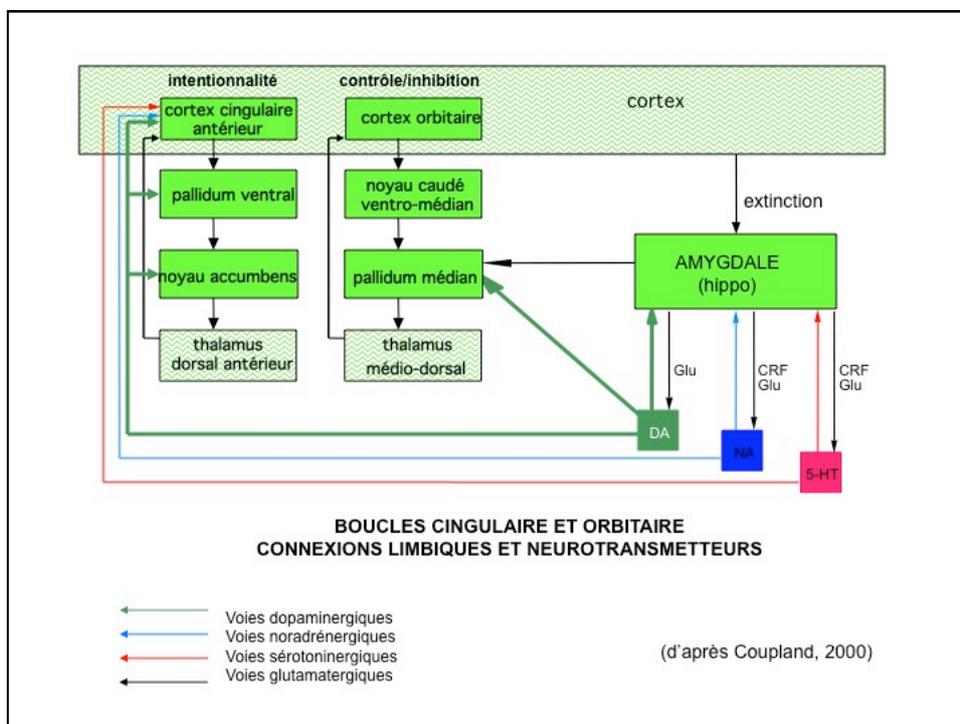
- Réponse pathologique à une expérience traumatique
- Reconnu en 1980 par l'APA, classé parmi les troubles anxieux
- Trois groupes de symptômes :
 - Ré-expérience du trauma (pensées intrusives, dissociation)
 - Froideur, comportements d'évitement (lieux, circonstances)
 - Hypervigilance (hyperéveil)
- Pathologies associées :
 - Dépression, addiction, anxiété généralisée, psychoses, troubles de la mémoire, troubles psychosomatiques, troubles du comportement (agressivité), troubles du sommeil
- EST : Aigu < 3 mois ou Chronique > 6 mois

Le traitement repose sur les psychothérapies.



Les états de stress traumatiques sont actuellement assimilés à des réactions de peur conditionnée:

- Une réponse conditionnée est une réaction apprise à un stimulus conditionnant,
- La généralisation est la capacité à répondre de façon similaire à des stimuli qui sont qualitativement différents, mais fonctionnellement identiques,
- L'acquisition d'une peur conditionnée passe par un stage initial d'apprentissage, une mise en mémoire, une consolidation de la mémoire, des retours à la conscience de l'événement, et sa généralisation,
- Le traitement de l'ESPT consiste à trouver des moyens de rompre cet enchaînement de mécanismes.



Clinique, support biologique et cibles thérapeutiques (1)

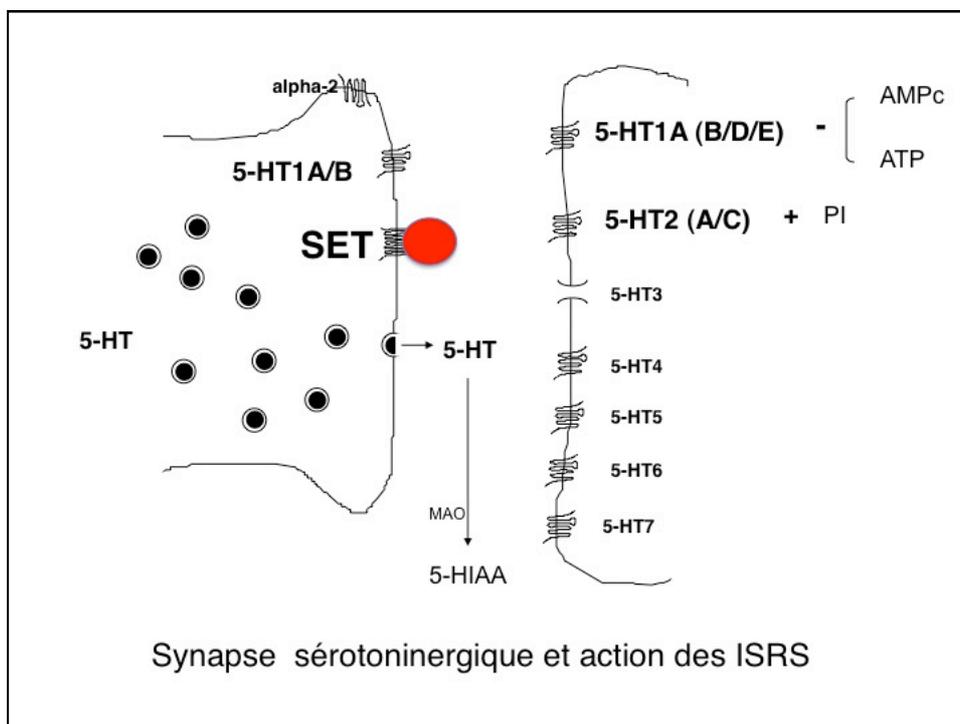
Froideur (numbing) Ré-expérience (intrusions) Hyperéveil Anomalie des réponses au stress Dissociation Agressivité	Sérotonine
Hyperéveil Ré-expérience (intrusions) Dissociation Agressivité Trouble de la mémoire Anxiété, états de panique Cauchemars	Noradrénaline
Hyperéveil Anomalie des réponses au stress	Gaba
Froideur (numbing)	Opiacés

Clinique, support biologique et cibles thérapeutiques (2)

Anomalies des réponses conditionnées	
Anomalies du traitement de l'information	Glutamate
Troubles de la mémoire	
Résistance à l'extinction des peurs conditionnées	
Hyperéveil	Hypersensibilité limbique (kindling)
Ré-expérience (intrusions)	
Dissociation	
Hyperéveil	CRF
Ré-expérience	(corticotropin releasing-factor)
Anxiété, états de panique	
Intolérance au stress	Dysrégulation de l'axe corticotrope
Paranoïa	
Ré-expérience (intrusions, flash-back)	Dopamine

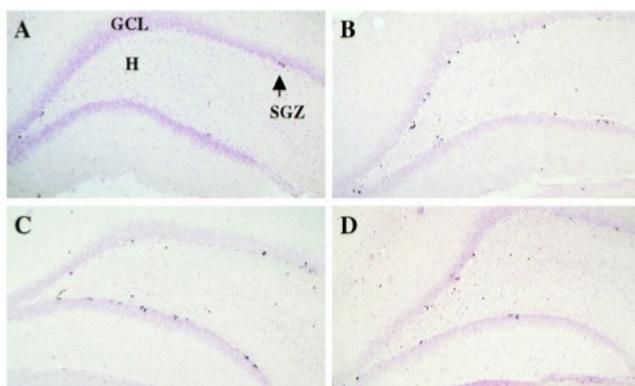
ESPT et antidépresseurs

- Expert consensus guideline
- Traitement de première ligne = antidépresseurs
 - 1) Inhibiteur du recaptage de la sérotonine (IRS)
 - 2) Venlafaxine (IRNS - Effexor®)
 - [3) Nefazodone, Mirtazapine (5-HT₂-)]
- Traitement de deuxième ligne :
 - Absence de réponse après 8 semaines : IMAO, TCA
 - Réponse partielle : divalproate de sodium (Dépakote®)
- Indication officielle de la FDA :
 - Sertraline (Zoloft®)
 - Paroxétine (Deroxat®)
 - Escitalopram (Seroplex®) (trouble panique)



Effets neuroplastiques des antidépresseurs

→ Tous les antidépresseurs induisent une croissance dendritique et une neurogenèse *via* la stimulation de la sécrétion du BDNF



(A) Placebo
(B) IMAO
(C) ECT
(D) IRS

Malberg JE et al. *J Neurosci.* 2000 Dec 15;20(24):9104-10

Approche neurochimique de l'ESPT

Systèmes sérotoninergiques

- Les antidépresseurs sérotoninergiques (ISRS) constituent le meilleur traitement pharmacologique de l'ESPT.
- Les agonistes sérotoninergiques sont plus anxiogènes chez les patients ESPT que chez les contrôles.
- Il existe des anomalies des réponses hormonales lors des stimulations par les agonistes sérotoninergiques chez les patients ESPT.
- Les sites plaquettaires de recaptage de la sérotonine sont diminués chez les patients.
- Le contenu en sérotonine des diminué dans les plaquettes des patients.
- Certains symptômes de l'ESPT sont vraisemblablement sous dépendance sérotoninergique (impulsivité, agressivité, idées suicidaires).

Mais:

- Des études récentes ne démontrent pas d'efficacité des ISRS dans le PTSD,
- L'efficacité, quant elle existe est en règle incomplète,
- Les troubles du sommeil sont généralement résistants aux ISRS,
- Il est très difficile d'arrêter les ISRS,
- Certaines catégories de patients semblent peu sensibles aux ISRS (traumatisés de guerre).

Approche neurochimique de l'ESPT

Systèmes noradrénergiques

- Il existe une activation sympathique dans l'ESPT
 - ✓ augmentation des catécholamines circulantes (sanguines et urinaires)
 - ✓ diminution des récepteurs alpha-2 sur les plaquettes
- On a retrouvé une augmentation de la noradrénaline dans le LCR des patients souffrant d'ESPT
- La yohimbine (antagoniste alpha-2 présynaptique) diminue l'activité cérébrale chez les patients, ce qui témoigne d'une hyperactivité noradrénergique basale
- Il pourrait exister centralement une hyperactivité et une hypersensibilité noradrénergique chez les patients, comme en témoignent:
 - ✓ la réaction de sursaut
 - ✓ l'hypervigilance associée à des troubles de l'attention
- Les bêta-bloquants pourraient être utiles dans la prévention de l'inscription des mémoires traumatiques (mais les essais cliniques n'ont pas donné les résultats escomptés); la clonidine (ago alpha-2 a aussi été testée - Catapressan®)
- Le prazosin (antago alpha-1 – Alpress® ou Minipress®) diminue les cauchemars et les troubles du sommeil.

Approche neurochimique du ESPT

Systèmes dopaminergiques

- Augmentation de la dopamine plasmatique chez les patients
- Possible hypersensibilité dopaminergique chez les patients
- Les neuroleptiques atypiques sont parfois efficaces chez certains patients (certains symptômes « psychotique-like » de l'ESPT pourraient être sensibles aux neuroleptiques)

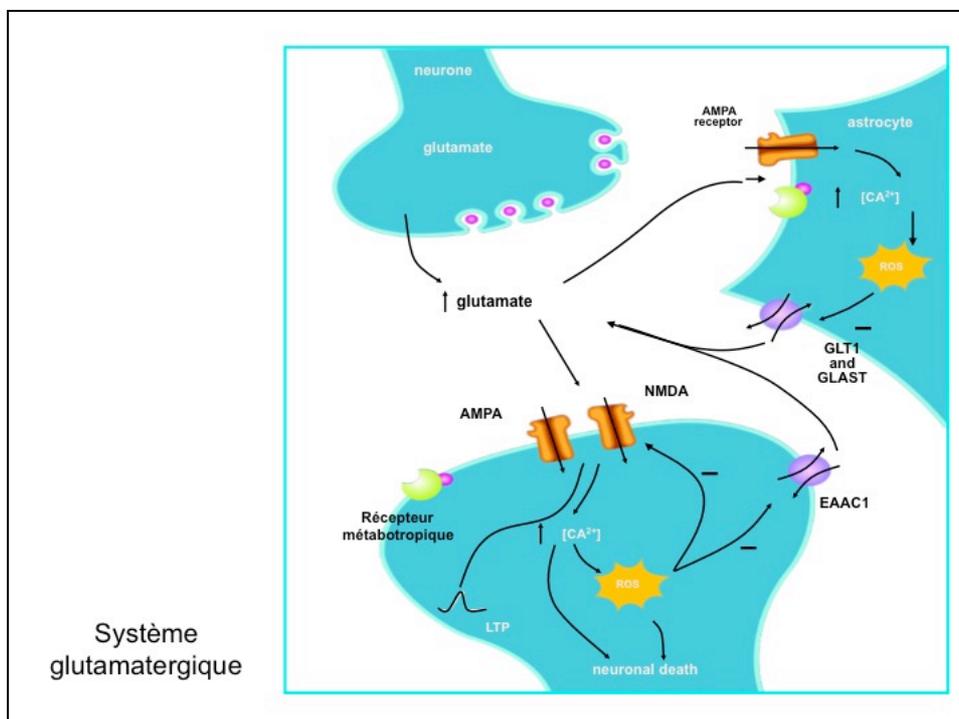
Approche neurochimique de l'EPST

Systèmes glutamatergiques

- Principal neurotransmetteur exciteur dans le cerveau.
- Implication dans l'inscription des traces mnésiques (dans les peurs conditionnées).
- Implication possible dans les phénomènes de dissociation mentale.
- Implication possible dans les atrophies hippocampiques.

- Les antiépileptiques, qui réduisent l'activité des systèmes glutamatergiques, sont efficaces chez certains patients.
 - ✓ La phénytoïne (Dihydan®) pourrait réverser les atrophies hippocampiques et les troubles de la mémoire chez les patients
 - ✓ La cyclosérine, agoniste partiel d'un sous-type de récepteur au glutamate (NMDA) a montré une efficacité dans des modèles animaux
 - ✓ La dépakine et la lamotrigine (Lamictal®) pourraient avoir une efficacité par leur effet antagoniste glutamatergique

- Le blocage des récepteurs glutamatergiques au décours du traumatisme pourrait constituer un traitement préventif de l'EPST.



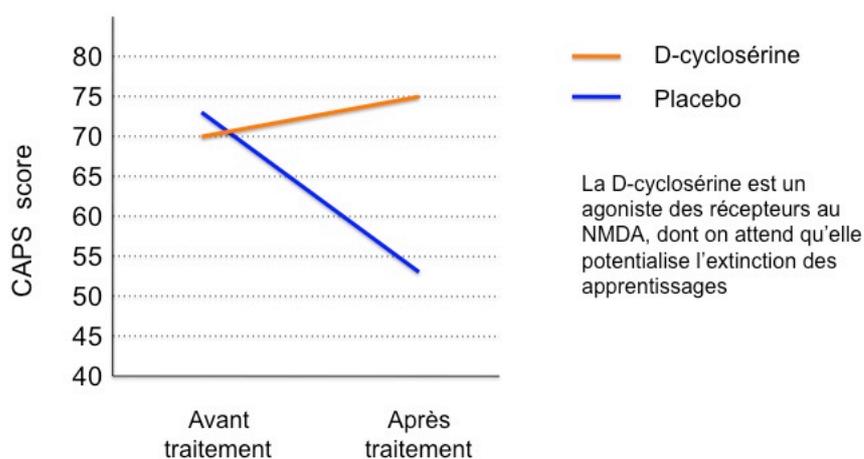
La cyclosérine,

- Facilite l'extinction dans les modèles animaux de peur conditionnée (Yamamoto et al, 2008).
- Ressler et al: « Utilisation de la cyclosérine chez les phobiques pour faciliter l'extinction de la peur ». Archives of General Psychiatry 2004;61:1136.
- Hofmann et al: « Potentialisation des thérapies d'exposition par la cyclosérine chez les patients souffrant d'anxiété sociale ». Archives of General Psychiatry 2006;63:298.

La sérine,

- Heresco-Levy et al: « Un essai pilote contrôlé de la D-sérine dans le traitement du PTSD ». Int J Neuropharmacol 2009 Oct;12(9): 1275-82

Effet de la D-Cyclosérine dans le traitement des stress post-traumatiques (PTSD) En association avec une psychothérapie



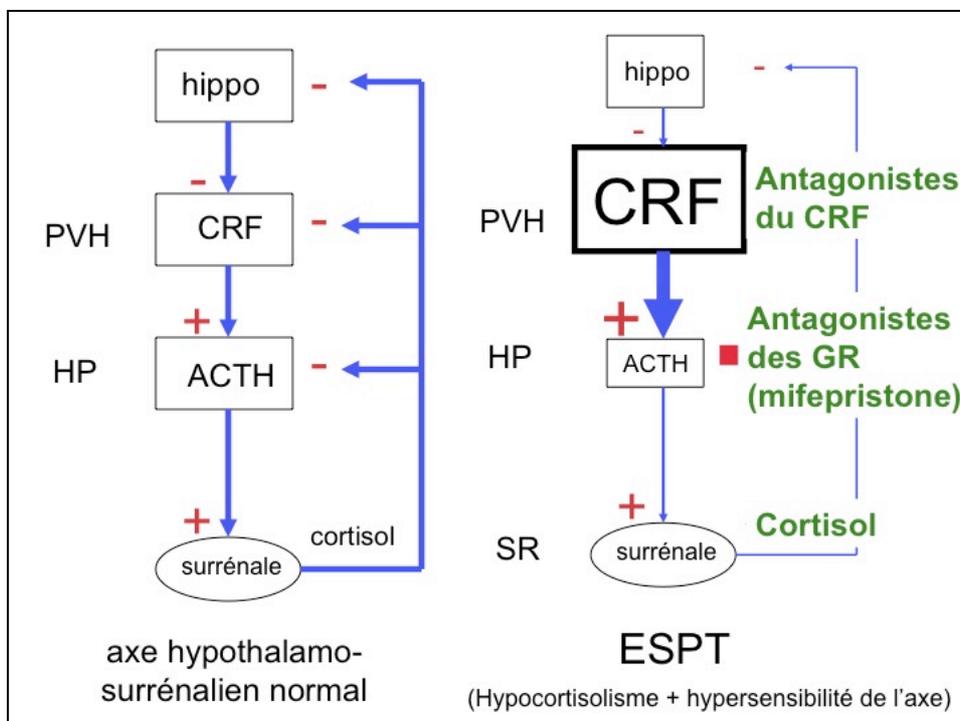
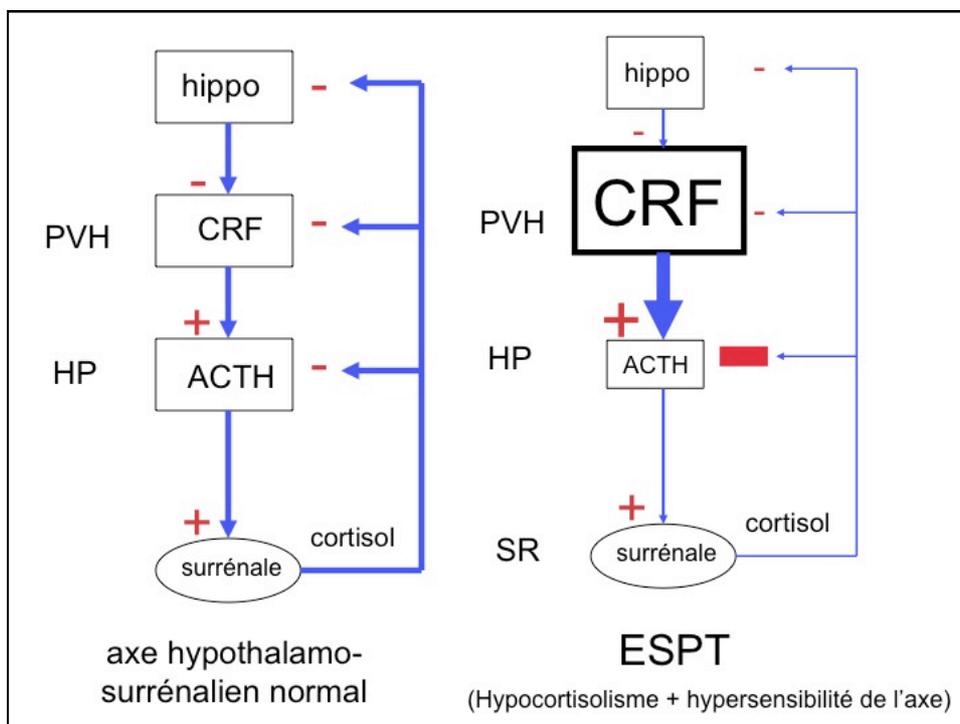
Litz et al, 2012

Autres traitements médicamenteux

- Benzodiazépines :
 - Effet controversé
 - Danger du fait des comorbidités (addiction, alcoolisme ...)
 - Pas d'efficacité prouvée voire détérioration
- Hypnotiques :
 - À envisager en cas de l'importance des troubles du sommeil.
Préférer les Z : zopiclone (Imovane®), zolpidem (Stilnox®)
- Anticonvulsivants :
 - La base physiopathologique est le *kindling*
 - Lamotrigine (Lamictal®) entraîne une bonne réponse de 50 % versus 25 % dans le groupe placebo
 - Effets bénéfiques (irritabilité, impulsivité) du topiramate (Epilex®), valproate (Dépakine®), carbamazépine (Tégrétoïl®)
- Autre: morphine (Holbrook et al, 2010), kétamine, amphétamines.

De nombreux peptides cérébraux seraient potentiellement impliqués dans le PTSD:

- Le CRF (corticotropin-releasing hormone) – un antagoniste du CRF en développement: le GSK561679 (en phase III),
- Le neuropeptide Y (diminué dans le LCR des PTSD),
- L'ocytocine,
- Les neurokinines (augmentés dans le LCR des PTSD): essai thérapeutique du GR205171 (un antagoniste du récepteur NK-1) avec effet favorable,
- Hypocrétine (agonistes ou antagonistes?).



Autres pistes

- Antagonistes des récepteurs aux endocannabinoïdes (CB1): l'activation des récepteurs bloque l'extinction des peurs conditionnées chez l'animal (un produit en développement: le AM404)
- Agonistes des récepteurs mu-opioïdes: parce que le blocage des récepteurs mu retarde l'extinction des peurs conditionnées, alors que l'inhibition de la dégradation des enképhalines l'accélère (un produit en développement: le RB101S)
- Les inhibiteurs des canaux calciques de type L (nifedipine et nimodipine) diminuent l'extinction des peurs conditionnées (des agonistes des récepteurs L seraient en développement)
- Les anti-oxydants (oméga-3)

Une piste consiste aussi à chercher à bloquer l'inscription des mémoires traumatiques, dont on pense qu'elle dépend des activités noradrénergiques et/ou glutamatergiques, mais des essais de traitements précoces (24-48h) par un bêta-bloquant et un agoniste gabaergique ont été négatifs:

Stein et al. Pharmacotherapy to prevent PTSD: results from a randomized controlled proof-of-concept trial in physically injured patients. *Journal of Traumatic Stress* 2007;20:923-32.

Conclusions:

- Il n'existe pas de traitement pharmacologique spécifique des états de stress traumatique,
- Les traitements proposés s'adressent parfois plus aux très fréquentes pathologies associées qu'à la maladie elle-même,
- Les recherches sur le traitement pharmacologique des ESPT sont surtout intéressantes parce qu'elles sont ciblées sur la physiopathologie de la maladie.
- Des auteurs insistent actuellement sur les conséquences métaboliques à long terme du PTSD: obésité, diabète, hyperlipidémie, hypertension; et aussi tabagisme et l'alcoolisme – toutes conséquences devant donner lieu à des mesures préventives. Enfin, le risque de démence est multiplié par 2.