



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Étude du lien entre les addictions aux substances et l'exposition
traumatique**

Présentée et soutenue publiquement le 13 juin 2024 à 12 heures
au Pôle Formation
par **Salim BOULOUH**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nassir MESSAADI

Assesseurs :

Madame la Docteure Sabine BAYEN

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Lotfallah ZERHOUI

Liste des abréviations

TSPT : Trouble de Stress Post-Traumatique

DSM-V : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder Fifth Edition

PRISMA : Preferred Reporting Items For Systemic Reviews and Meta analyses

MeSH : Medical Subject Headings

LEC : Life Events Checklist

PTSD : Post Traumatic Stress Disorder

PTE : Potentially Traumatic Events

CIDI : Composite International Diagnostic Interview

AUD : Alcohol use disorders

Table des matières

Liste des abréviations	3
Table des matières	5
Résumé	7
Introduction	9
Recueil et choix des articles :	11
Extraction des données :	12
Établissement du niveau de preuve :	12
Résultats	14
Description des articles :.....	18
Discussion	19
Conclusion	21
Bibliographie	22
Annexes.....	24
Annexe 1 : Grille des recommandations PRISMA	24
Annexe 2 : Équations de recherches.....	26
Annexe 3 : Tableau d'extraction de données	27
Annexe 4 : Check-List de Black and Downs.....	28

Résumé

Introduction : L'exposition traumatique est la condition préalable au développement d'un trouble de stress post traumatique. Les chiffres de l'exposition traumatique en population générale sont variable selon les études allant de 5 à 30 %, on retrouve une potentielle sous-évaluation de cette dernière en soins primaires. Le TSPT a une prévalence de 1 %, il présente de nombreuses comorbidités psychiatriques dont le développement d'addictions aux substances. L'objectif de ce travail est de réaliser une revue systématique de littérature afin d'explorer s'il existe un lien entre l'étape précédente au TSPT qu'est l'exposition traumatique et les addictions aux substances.

Matériel et Méthode : Cette revue systématique de littérature a suivi les recommandations PRISMA. Cinq bases de données ont été interrogées afin d'identifier les articles publiés entre le 1 janvier 2014 et le 7 janvier 2024, traitant du lien entre les addictions aux substances et l'exposition traumatique. Un focus groupe a été réalisé à l'issue de notre étude afin d'interroger des médecins généralistes quant aux résultats suggérés par notre revue.

Résultats : Parmi les 323 articles qui ont été collectés, deux ont finalement été retenus pour analyse. L'étude réalisée en population générale australienne souligne que le tabagisme quotidien et les problèmes de consommation d'alcool étaient plus susceptibles de se développer après une première exposition traumatique qu'avant l'exposition. L'étude réalisée chez les étudiants souligne que l'exposition traumatique avant l'université était liée à une plus grande consommation d'alcool au cours du premier semestre chez les femmes mais pas chez les hommes et que l'exposition traumatique survenue après le début de la rentrée universitaire était liée à une plus grande consommation d'alcool lors des évaluations simultanées et futures chez les femmes mais pas chez les hommes, au-delà des effets de l'exposition traumatique pré-universitaire.

Discussion : En tenant compte des critères méthodologiques des études incluses , de leurs niveaux de preuve et de leurs limites , les résultats de ces deux articles suggèrent un lien entre certaines addictions aux substances (alcool et tabac) et l'exposition traumatique cependant, nous ne pouvons pas conclure quant à un lien de causalité.

Cette revue montre que peu d'études ont été réalisées pour étudier le lien entre addictions aux substances et exposition traumatique en soins primaires au cours des dix dernières années.

Les médecins interrogés dans le focus groupe ont eux aussi observé dans leurs pratiques un potentiel lien entre les addictions aux substances et l'exposition traumatique.

Cela incite à la réalisation de futures études en soins primaires.

Introduction

Selon l'observatoire des drogues et des tendances addictives le coût des drogues pour les finances publiques représentait en 2019 3,3 milliards d'euros pour l'alcool ,1,7 milliard pour le tabac et 2 milliards pour les drogues illécitales. [1]

Les substances psychoactives les plus consommées en France sont respectivement le tabac et l'alcool.[2]

Chaque jour 27% de la population des 18 à 75 ans consomme du tabac et 10% de l'alcool.[3]

Le cannabis représente la substance illicite la plus consommée en France.[2]

Notre étude s'intéresse aux addictions selon la définition du DSM-V .[4]

Nous nous sommes intéressés aux substances psychoactives suivantes: l'alcool, le tabac, le cannabis et les opioïdes.

La co-occurrence entre conduites addictives et troubles de santé mentale est connue.[5] [6]

Des études épidémiologiques internationales mettent en évidence que les troubles psychiatriques les plus souvent associés aux addictions sont : les troubles dépressifs , anxieux et bipolaires [7]

On parle d'exposition traumatique au sens de la définition du DSM-V comme étant la condition préalable à un trouble de stress post traumatique (TSPT). [4]

Les chiffres de l'exposition traumatique en population générale sont variables selon les études allant de 5 à 30%. [8]

En médecine générale de nombreuses contraintes limiteraient le dépistage de l'exposition traumatique: des contraintes de temps et de formation pour le médecin, une méconnaissance des compétences du médecin et un manque de confiance pour le patient.[9]

De ce fait les patients aborderaient difficilement le sujet de l'exposition traumatique ce qui pourrait entraîner une potentielle sous-évaluation. [9]

La prévalence du TSPT en population générale est de 1%. C'est l'une des conséquences les plus visibles de l'exposition traumatique.[10]

Le TSPT altère le fonctionnement familial, social et professionnel de l'individu qu'il atteint avec des conséquences négatives.[11]

Sur le plan psychiatrique le TSPT à de nombreuses comorbidités (dépression, anxiété, addictions).[12]

L'étude de l'ESEMed montre que les individus de l'étude présentant un TSPT étaient deux fois plus susceptibles de présenter une dépendance à l'alcool que les individus de cet échantillon sans TSPT.[13]

On retrouve plusieurs modèles théoriques pour tenter d'expliquer le lien entre les addictions et certains troubles mentaux notamment le TSPT, parmi ces modèles théoriques il y a celui de l'auto-médication postulée dès 1985 par Edward Khantzian.

En se basant sur ce modèle théorique c'est le TSPT qui favoriserait le développement des addictions.[14]

Le recours aux substances permettrait de traiter les symptômes psychiatriques grâce à l'effet psychotrope de certaines d'entre elles en effet Khantzian a montré que les individus choisissent les drogues en fonction de leurs effets afin d'apaiser leurs symptômes. [15]

Le TPST favoriserait le développement d'addiction, est ce que l'exposition traumatique qui est l'étape précédente elle aussi favoriserait le développement d'addiction aux substances.

Ce qui nous a amène à notre question de recherche: Existe t- il un lien entre les addictions aux substances et l'exposition traumatique ?

Le but de cette revue sera d'améliorer la prise en soins des patients.

L'objectif est d'explorer la littérature à la recherche d'un lien entre les addictions aux substances et l'exposition traumatique.

Matériel et méthode

Cette étude est une revue systématique de littérature, sa rédaction a suivi les normes internationales PRISMA. (Annexe 1)

Nous nous sommes intéressés aux études évaluant la survenue d'addiction dans une population ayant eu une exposition traumatique.

Recueil et choix des articles :

La collecte et la sélection des articles ont été effectuées par trois opérateurs indépendants.

Nous avons utilisé plusieurs bases de données: Pubmed, ScienceDirect, Psycinfo, la revue de médecine générale Excer et Google Scholar.

La recherche documentaire a été effectuée avec les mots-clefs de recherche MeSH suivants :

« trauma exposure » ; « addiction » ; « abuse » ; « dependence » ; « tobacco » ; « alcohol » ; « opioids » ; « cannabis » ; « primary care » ; « Family practice » ; « General practice » ; « Family medicine » .

Différentes équations de recherche ont été réalisées en fonction de la base de données interrogée. (Annexe 2)

Notre étude s'intéresse au domaine de la médecine générale.

Les critères d'inclusion des articles étaient : des articles de recherche originaux, publiés entre le 1er janvier 2014 et 7 janvier 2024 date de fin de la récolte des données, en langue française, anglaise ou allemande portant sur une population humaine d'âge supérieur ou égal à 18 ans.

Les revues de littérature, les méta-analyses et autres types de publication ont été exclus.

Une fois la collecte des données obtenue sur les différentes bases de données une sélection a été effectuée en 3 étapes avec comme support technique le logiciel web Rayyan QCRI qui a permis la réalisation du tri.

Première étape : sélection sur titre, la seconde sélection a été effectuée sur l'abstract, la dernière étape consistait en une sélection sur lecture complète des articles retenus lors la précédente étape.

Chaque étape était réalisée en triple aveugle. À la fin de chaque étape une levée de l'aveugle était réalisée pour une mise en commun des résultats.

Si des discordances étaient présentes une discussion était engagée avec le superviseur de la revue afin d'obtenir un consensus.

L'extraction des données des articles sélectionnés a été réalisée par l'auteur de la revue seul.

Extraction des données :

Les données ont été classées sous forme de tableau (Annexe 3) contenant : référence de l'article avec le titre, date de parution, noms des auteurs, le type d'étude, lieu et durée de l'étude, les caractéristiques des participants, le critère de jugement principal, les principaux résultats, les forces et les limites de l'étude et le niveau de preuve.

La procédure PICO (Population, intervention, contrôle, outcome ou critère de jugement principal) suivante a été utilisée :

-Population : population atteinte d'exposition traumatique répondant aux critères A du DSM-V.

-Intervention : était la survenue ou l'aggravation d'addictions à l'alcool, cannabis, tabac et opioïdes.

-Le groupe contrôle était composé de sujets ayant été exposés à une exposition traumatique sans addictions aux substances.

-Outcome ou critère de jugement principal était le lien entre addictions aux substances et exposition traumatique.

Établissement du niveau de preuve :

Deux indicateurs ont été analysés pour évaluer le niveau de preuve des études incluses.

Le premier indicateur est l'impact factor qui estime indirectement la visibilité d'une revue, c'est le nombre moyen de citations des articles de la revue rapporté au nombre d'articles que publie la revue. Il est calculé par défaut pour une période de deux ans.[16]

Le deuxième indicateur est le score de validité interne de Downs and Black qui permet l'évaluation méthodologique d'une étude sur la base de 27 critères.[17]

Cette dernière a été traduite en français. (Annexe 4)

Résultats

Au total 323 articles ont été identifiés. Après exclusion des doublons il nous restait 302 articles. En suivant le protocole décrit et détaillé dans le Diagramme de flux, ce sont finalement 2 articles qui ont été retenus pour l'analyse finale.

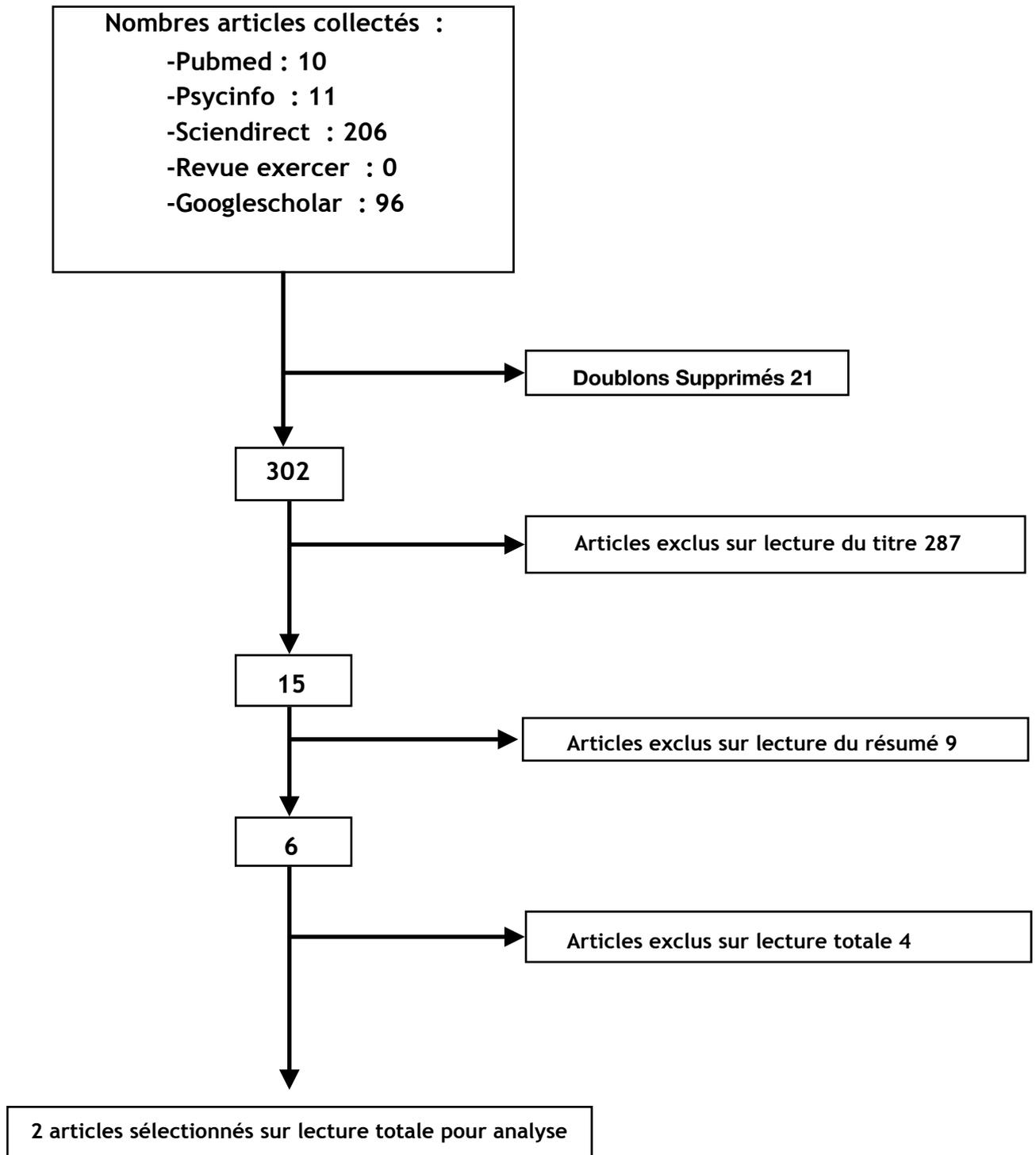


Diagramme de flux

Première étude

Smoking, Posttraumatic Stress Disorder, and Alcohol Use Disorders in a Nationally Representative Sample of Australian Men and Women 2015

Miriam K.Forbes , Julianne C.Flanagan , Emma L.Barett , Erica Crome , Andrew J.Baillie , Katherine L.Mills , Maree Teesson

Caractéristiques de la population	Caractéristique de l'étude	Critères de jugement	Principaux résultats	Limites et forces	Niveau de preuve
<p>Nombre de participant : 8841</p> <p>Échantillonnage initial de 17 352 logements, taille effective de 14 805 parmi eux 8841 répondants (taux de réponse de 60 %).</p> <p>L'échantillon obtenu de 8841 personnes représente une population estimée à 16 015 000 adultes australiens.</p> <p>Âge : 16 à 85 ans</p>	<p>Population générale en Australie</p> <p>Enquête épidémiologique</p> <p>Protocole :</p> <p>Les répondants ont été sélectionnés au hasard à l'aide d'un plan stratifié à plusieurs niveaux pour représenter la population australienne. Un questionnaire structuré a été administré à tous les participants.</p> <p>Entretiens réalisés entre août et décembre 2007</p>	<p>Le composite international Diagnostic Interview (CID) conçue pour l'initiative d'enquête sur la santé mentale mondiale (WMH) a évalué les critères diagnostiques des troubles affectifs, anxieux et liés à la consommation de substances.</p> <p>Les diagnostics sur douze mois du SSPT et AUD ont été dérivés à l'aide d'algorithmes WMH-CIDI standard tenant compte des règles du DSM-IV</p> <p>Les personnes qui ont déclaré avoir consommé au moins 12 verres standard au cours d'une période de 12 mois et bu au moins trois verres standard à au moins une occasion au cours de cette période ont été sélectionnées dans la sélection de diagnostic des AUD (abus ou dépendance).</p> <p>Le statut de fumeur a été codé de manière dichotomique fumeur quotidien ou social / non fumeur.</p>	<p>74,6 % ont signalé une expérience traumatisante au cours de leur vie</p> <p>Chez les personnes qui ont vécu un événement traumatisant 18,4 % (IC à 95 % 16; 80-20,10) fumaient quotidiennement avant le premier événement traumatique et 28,6 % (IC à 95 % 26,98-30,17) ont commencé à fumer quotidiennement après la première exposition traumatique.</p> <p>Pour les troubles liés à l'alcool 5,6 % (IC à 95 % 4,59-6,57) de ceux qui ont vécu un événement traumatisant avaient des problèmes préexistants de consommation d'alcool et 18,6% (IC à 95 % 17,19-19,90) ont déclaré avoir commencé à consommer après la première exposition traumatique.</p> <p>Le tabagisme quotidien et les problèmes de consommation d'alcool étaient plus susceptibles de se développer après une première exposition à un traumatisme qu'avant l'exposition et cette tendance était particulièrement prononcée pour les problèmes de consommation d'alcool avec trois fois moins de susceptibilité de se développer avant qu'après une exposition à un traumatisme.</p>	<p>Limites :</p> <p>La présente étude repose uniquement sur l'auto évaluation : biais de mémoire</p> <p>Le recours au tabagisme quotidien pour représenter l'appartenance à un groupe peut avoir contribué aux taux de prévalence du tabagisme plus faible dans la présente étude contrairement aux autres études .</p> <p>Biais de déclaration</p> <p>Forces :</p> <p>Échantillon de grande taille</p> <p>Étude multicentrique</p> <p>Outil de mesure standardisé</p>	<p>Impact factor / revue de parution :</p> <p>8/ Journal of drug and alcohol dependence</p> <p>Score de validité interne :</p> <p>20/ 25</p>

Deuxième étude

Longitudinal investigation of interpersonal trauma exposure and alcohol use trajectories 2015

Eric C.Berenz, Seung Bin Cho, Cassie Overstreet, Kenneth Kendler, Ananda B.Amstadter, Danielle M.Dick

Caractéristiques de la population	Caractéristiques de l'étude	Critères de jugement	Principaux résultats	Limites et forces	Niveau de preuve
<p>1197 étudiants participant à une étude de recherche à l'échelle de la Virginia Commonwealth University</p> <p>Nouveaux étudiants universitaire de 18 ans et plus</p>	<p>Période : 3 ans (2011-2013)</p> <p>Virginia Commonwealth University</p> <p>Enquête longitudinale</p> <p>Protocole : Invitation par courrier électronique à répondre à un sondage initial à l'automne 2011 (vague 1), ils ont été invités à répondre à une enquête de suivi au printemps 2012 (vague 2).</p> <p>Tous les participants de la vague 1 et 2 ont été invités à répondre à une enquête de suivi au printemps 2013 (vague 3).</p> <p>Les évaluations ont été administrées à 3 moments et comprenaient des mesures de consommation d'alcool et des événements potentiellement traumatisants.</p>	<p>La consommation d'alcool sur les trente derniers jours a été évaluée sur une échelle de 5 points allant de 1 (« jamais ») à 5 (« Quatre fois ou plus par semaine »)</p> <p>La quantité de consommation d'alcool au cours des 30 derniers jours a ensuite été évaluée comme le nombre moyen de verres standard consommés au cours d'une journée de consommation typique et a été évaluée sur une échelle de 6 points, allant de 1 (« Aucun ») à 6 (« 10 verres ou plus »)</p> <p>La mesure des événements potentiellement a été réalisée par l'intermédiaire de la liste de contrôle des événements de vie (LEC), ont été retenues les agressions sexuelles, physiques et autres expériences sexuelles non désirées.</p> <p>Lors de la première vague, si un participant affirmait avoir déjà subi une agression physique, une agression sexuelle ou une autre expérience sexuelle non désirée, il était déterminé qu'il avait des antécédents pré-universitaires de PTE.</p> <p>Les participants approuvant un PTE à la vague 2 ou 3 ont été déterminés comme ayant un PTE débutant à l'université.</p>	<p>L'exposition traumatique avant l'université était liée à une plus grande consommation d'alcool au cours du premier semestre chez les femmes, mais pas chez les hommes.</p> <p>L'exposition traumatique survenue après la rentrée universitaire, au-delà de l'exposition traumatique pré-universitaire, était liée de manière significative à une augmentation de la quantité et de la fréquence de la consommation d'alcool lors des évaluations de suivi simultanées et ultérieures chez les femmes mais pas chez les hommes.</p>	<p>Limites :</p> <p>Pas d'étude de la gravité du PTE.</p> <p>Étude monocentrique</p> <p>La présente étude s'est appuyée sur une auto évaluation ce qui a pu introduire un biais de mémoire</p> <p>Le rôle du type d'alcool n'a pas été évalué</p> <p>Taux élevé de données manquantes : les analyses ont été menées sur 44,1% de l'échantillon en raison d'absence</p> <p>La LEC a été utilisée dans une version abrégée : biais de sélection</p> <p>Forces :</p> <p>Utilisation d'outil de mesure standardisé</p>	<p>Impact factor / revue de parution :</p> <p>8 / journal of behavioral addiction</p> <p>Score de validité interne :</p> <p>18/25</p>

Description des articles :

Les données des deux articles retenus sont classées dans les tableaux d'extraction des données.

Première étude :

Cette étude épidémiologique australienne est rétrospective transversale, elle a pour but d'étudier la prévalence et les corrélats démographiques du tabagisme quotidien et les problèmes d'alcool auto-déclarés en relation avec l'exposition traumatique dans un premier temps, puis d'étudier dans un second temps l'ordre d'apparition du tabagisme quotidien et les problèmes d'alcool auto déclarés en relation avec l'exposition traumatique.

Pour cela l'étude a comparé la présence de tabagisme quotidien et d'abus ou dépendance à l'alcool chez les personnes avec exposition traumatique et les personnes sans exposition traumatique.

Cette étude met en évidence que le tabagisme quotidien et les problèmes de consommation d'alcool étaient plus susceptibles de se développer après une première exposition à un traumatisme qu'avant l'exposition et cette tendance était particulièrement prononcée pour les problèmes de consommation d'alcool avec trois fois moins de susceptibilité de se développer avant qu'après une exposition à un traumatisme.

Deuxième étude :

Cette étude a pour but d'étudier l'exposition traumatique pré-universitaire et universitaire en relation avec les trajectoires de consommation d'alcool.

Pour cela l'étude a évalué de manière prospective l'influence unique de l'apparition d'une nouvelle exposition traumatique, au-delà des antécédents d'exposition traumatique, sur les changements dans la consommation d'alcool dans un échantillon universitaire.

Cette étude met en évidence que l'exposition traumatique avant l'université était liée à une plus grande consommation d'alcool au cours du premier semestre chez les femmes, mais pas chez les hommes. L'exposition traumatique survenue après la rentrée universitaire, au delà de l'exposition traumatique pré-universitaire, était liée de manière significative à une augmentation de la quantité et de la fréquence de la consommation d'alcool lors des évaluations de suivi simultanées et ultérieures chez les femmes mais pas chez les hommes.

Discussion

Deux articles ont été retenus dans cette revue , ils se limitent à l'étude des addictions à l'alcool et au tabac.

L'étude réalisée en population générale australienne est une étude épidémiologique rétrospective et transversale avec un niveau de preuve HAS 4.

Cette étude est multicentrique réalisée sur un échantillon de grande taille avec l'utilisation d'outils de mesure standardisé.

Cette étude présente peu de biais. Le biais déclaratif présent dans cette étude était difficilement évitable, en effet il semble difficile d'évaluer la consommation d'alcool par une méthode autre que l'auto évaluation en population générale.

Le faible niveau de preuve et la transversalité des données analysées dans cette étude ne permettent pas de répondre à l'objectif de notre étude et donc de conclure.

L'étude réalisée chez les étudiants américains est prospective et longitudinale avec un niveau de preuve HAS 2.

La méthodologie de l'étude est intéressante elle a consisté en un suivi d'étudiants sur une période de trois ans cependant à la fin de l'étude on retrouve un taux élevé de données manquantes en raison d'absences dues a des changements dans le parcours universitaire.

L'étude a été réalisée dans une population spécifique dans laquelle on retrouve de base un risque élevée de consommation problématique d'alcool. [18]

Cette étude présente de nombreuses limites (cf tableau) ce qui diminuent l'impact significatif des résultats ce qui ne permet pas de répondre à l'objectif de notre étude et donc de conclure.

Cette revue présente des forces elle a suivie les recommandations méthodologiques PRISMA, plusieurs bases de données ont été interrogées, le tri des articles a été réalisé en aveugle par trois investigateurs.

Une méta analyse datant de 2009 avec inclusion d'études publiées ou non postérieurement à 1980 avec pour objectif l'étude de la prévalence des comportements addictifs après des incidents terroristes en population générale.

Cette méta analyse suggère un potentiel lien entre la consommation et l'abus de substances (alcool, tabac, stupéfiants et médicaments) suite à une exposition traumatique.

Ce résultat est en faveur de notre hypothèse cependant cette méta analyse étudie une exposition traumatique spécifique. [19]

Une autre méta analyse datant de 2017 avec inclusion d'études publiées jusque début 2014 suggère un lien entre les addictions aux substances et l'exposition traumatique, en effet on retrouve une association positive significative dans 35% des études incluses. [20]

Ce résultat suggère un lien entre les addictions aux substances et l'exposition traumatique cependant ce lien n'était pas retrouvé de façon systématique. Ce résultat va dans le sens de notre hypothèse.

Nous nous sommes aperçu que dans la littérature en milieu hospitalier nous avons des études sur le lien entre exposition traumatique et les substances addictives cependant le milieu hospitalier n'était pas l'objet de notre étude.

A l'issue de notre étude nous avons interrogés cinq médecins généralistes exerçant en ville au sein d'un focus groupe concernant les résultats suggérés par notre revue de littérature. Nous leurs avons demandé si ce qu'ils perçoivent dans leurs pratique quotidienne allait dans le même sens que les résultats suggérés par notre revue à savoir un potentiel lien entre les addictions aux substances et l'exposition traumatique.

Tous les médecins généralistes interrogés font état d'un potentiel lien entre addictions aux substances et exposition traumatique.

Quand ils interrogent leurs patients présentant des addictions aux substances la plupart faisaient état d'une consommation ayant été initiée au décours d'une exposition traumatique comme une auto-médication dans un but thérapeutique afin de soulager leurs symptômes.

Les expositions traumatiques les plus retrouvées par les médecins lors des consultations étaient : les agressions sexuelles et les agressions physiques.

Les addictions aux substances les plus souvent rencontrées étaient : l'addiction à l'alcool, au tabac et au cannabis.

Les médecins généralistes ont observés que chez ces patients on retrouve un terrain de vulnérabilité développé suite à l'exposition traumatique ce qui a favorisé le développement d'addictions et a pu entraîné une difficulté pour en sortir.

Conclusion

Nous avons inclus deux articles qui traitent du lien entre certaines addictions aux substances et l'exposition traumatique.

En tenant compte des critères méthodologiques des études incluses, de leurs niveaux de preuve et de leurs limites, les résultats de ces dernières suggèrent un lien entre certaines addictions aux substances (alcool et tabac) et l'exposition traumatique cependant nous ne pouvons pas conclure quant à un lien de causalité.

Cette revue montre que peu d'études ont été réalisées en soins primaires pour étudier l'existence d'un lien entre les addictions aux substances et l'exposition traumatique sur les dix dernières années.

Les médecins interrogés dans le focus groupe ont eux aussi observés dans leurs pratiques un potentiel lien entre les addictions aux substances et l'exposition traumatique.

Cela incite donc à la réalisation de futures études en soins primaires.

Bibliographie

- [1] P. Kopp, « Le coût social des drogues : estimation en France en 2019 ».
- [2] « Drogues et addictions, chiffres clés 2022 », 2022.
- [3] « Addictions. Quelques données chiffrées - Risques - INRS ». Consulté le: 23 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inrs.fr/risques/addictions/donnees-chiffrees.html>
- [4] M.-A. Crocq et J.-D. Guelfi, *DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2015.
- [5] B. F. Grant, « Comorbidity between DSM-IV drug use disorders and major depression: results of a national survey of adults », *J. Subst. Abuse*, vol. 7, n° 4, p. 481497, 1995, doi: 10.1016/0899-3289(95)90017-9.
- [6] « Prevalence and co-occurrence of substance use disorders and independent mood and anxiety disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions - PubMed ». Consulté le: 23 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15289279/>
- [7] « Conclusion. Addictions et troubles mentaux : quelques pistes pour conclure | Cairn.info ». Consulté le: 24 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/addictions-et-comorbidites--9782100713011-page-413.htm>
- [8] G. Vaiva *et al.*, « Prévalence des troubles psychotraumatiques en France métropolitaine », *L'Encéphale*, vol. 34, n° 6, p. 577583, déc. 2008, doi: 10.1016/j.encep.2007.11.006.
- [9] C. van den Berk-Clark *et al.*, « Identifying and overcoming barriers to trauma screening in the primary care setting », *Fam. Syst. Health J. Collab. Fam. Healthc.*, vol. 39, no 2, p. 177 187, juin 2021, doi: 10.1037/fsh0000593.
- [10] « Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project - - 2004 - Acta Psychiatrica Scandinavica - Wiley Online Library ». Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1600-0047.2004.00327.x>

- [11] « Troubles du stress post-traumatique · Inserm, La science pour la santé », Inserm. Consulté le: 23 mars 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/troubles-stress-post-traumatique/>
- [12] N. Breslau, G. C. Davis, P. Andreski, et E. Peterson, « Traumatic Events and Posttraumatic Stress Disorder in an Urban Population of Young Adults », *Arch. Gen. Psychiatry*, vol. 48, no 3, p. 216-222, mars 1991, doi: 10.1001/archpsyc.1991.01810270028003.
- [13] J. Alonso et al., « 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project », *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.*, no 420, p. 28-37, 2004, doi: 10.1111/j.1600-0047.2004.00328.x.
- [14] E. J. Khantzian, « The self-medication hypothesis of substance use disorders: a reconsideration and recent applications », *Harv. Rev. Psychiatry*, vol. 4, n° 5, p. 231-244, 1997, doi: 10.3109/10673229709030550.
- [15] « L'hypothèse de l'automédication des troubles addictifs : focus sur la dépendance à l'héroïne et à la cocaïne - PubMed ». Disponible sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3904487/>
- [16] « Facteur d'impact | Bibliothèque | ULaval ». Consulté le: 14 mai 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.bibl.ulaval.ca/services/soutien-a-ledition-savante-et-a-la-recherche/bibliometrie-et-impact-de-la-recherche/mesurer-linfluence-dune-revue/facteur-dimpact>
- [17] S. H. Downs et N. Black, « The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions », *J. Epidemiol. Community Health*, vol. 52, n° 6, p. 377-384, juin 1998, doi: 10.1136/jech.52.6.377.
- [18] O. Pm et J. Ld, « Epidemiology of alcohol and other drug use among American college students », *J. Stud. Alcohol. Suppl.*, n° 14, mars 2002, doi: 10.15288/jsas.2002.s14.23.
- [19] C. DiMaggio, S. Galea, et G. Li, « Substance use and misuse in the aftermath of terrorism. A Bayesian meta-analysis », *Addiction*, vol. 104, n° 6, p. 894-904, juin 2009, doi: 10.1111/j.1360-0443.2009.02526.x.
- [20] Konkoly Thege, B., Horwood, L., Slater, L. et al. Relation entre l'exposition à un traumatisme interpersonnel et les comportements addictifs : une revue systématique. *BMC Psychiatrie* 17,164 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1323-1>

Annexe 1 :

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review.	
ABSTRACT			
Abstract	2	See the PRISMA 2020 for Abstracts checklist.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of existing knowledge.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of the objective(s) or question(s) the review addresses.	
METHODS			
Eligibility criteria	5	Specify the inclusion and exclusion criteria for the review and how studies were grouped for the syntheses.	
Information sources	6	Specify all databases, registers, websites, organisations, reference lists and other sources searched or consulted to identify studies. Specify the date when each source was last searched or consulted.	
Search strategy	7	Present the full search strategies for all databases, registers and websites, including any filters and limits used.	
Selection process	8	Specify the methods used to decide whether a study met the inclusion criteria of the review, including how many reviewers screened each record and each report retrieved, whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data collection process	9	Specify the methods used to collect data from reports, including how many reviewers collected data from each report, whether they worked independently, any processes for obtaining or confirming data from study investigators, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Data items	10a	List and define all outcomes for which data were sought. Specify whether all results that were compatible with each outcome domain in each study were sought (e.g. for all measures, time points, analyses), and if not, the methods used to decide which results to collect.	
	10b	List and define all other variables for which data were sought (e.g. participant and intervention characteristics, funding sources). Describe any assumptions made about any missing or unclear information.	
Study risk of bias assessment	11	Specify the methods used to assess risk of bias in the included studies, including details of the tool(s) used, how many reviewers assessed each study and whether they worked independently, and if applicable, details of automation tools used in the process.	
Effect measures	12	Specify for each outcome the effect measure(s) (e.g. risk ratio, mean difference) used in the synthesis or presentation of results.	
Synthesis methods	13a	Describe the processes used to decide which studies were eligible for each synthesis (e.g. tabulating the study intervention characteristics and comparing against the planned groups for each synthesis (item #5)).	
	13b	Describe any methods required to prepare the data for presentation or synthesis, such as handling of missing summary statistics, or data conversions.	
	13c	Describe any methods used to tabulate or visually display results of individual studies and syntheses.	
	13d	Describe any methods used to synthesize results and provide a rationale for the choice(s). If meta-analysis was performed, describe the model(s), method(s) to identify the presence and extent of statistical heterogeneity, and software package(s) used.	
	13e	Describe any methods used to explore possible causes of heterogeneity among study results (e.g. subgroup analysis, meta-regression).	
	13f	Describe any sensitivity analyses conducted to assess robustness of the synthesized results.	
Reporting bias assessment	14	Describe any methods used to assess risk of bias due to missing results in a synthesis (arising from reporting biases).	

Section and Topic	Item #	Checklist item	Location where item is reported
Certainty assessment	15	Describe any methods used to assess certainty (or confidence) in the body of evidence for an outcome.	
RESULTS			
Study selection	16a	Describe the results of the search and selection process, from the number of records identified in the search to the number of studies included in the review, ideally using a flow diagram.	
	16b	Cite studies that might appear to meet the inclusion criteria, but which were excluded, and explain why they were excluded.	
Study characteristics	17	Cite each included study and present its characteristics.	
Risk of bias in studies	18	Present assessments of risk of bias for each included study.	
Results of individual studies	19	For all outcomes, present, for each study: (a) summary statistics for each group (where appropriate) and (b) an effect estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval), ideally using structured tables or plots.	
Results of syntheses	20a	For each synthesis, briefly summarise the characteristics and risk of bias among contributing studies.	
	20b	Present results of all statistical syntheses conducted. If meta-analysis was done, present for each the summary estimate and its precision (e.g. confidence/credible interval) and measures of statistical heterogeneity. If comparing groups, describe the direction of the effect.	
	20c	Present results of all investigations of possible causes of heterogeneity among study results.	
	20d	Present results of all sensitivity analyses conducted to assess the robustness of the synthesized results.	
Reporting biases	21	Present assessments of risk of bias due to missing results (arising from reporting biases) for each synthesis assessed.	
Certainty of evidence	22	Present assessments of certainty (or confidence) in the body of evidence for each outcome assessed.	
DISCUSSION			
Discussion	23a	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence.	
	23b	Discuss any limitations of the evidence included in the review.	
	23c	Discuss any limitations of the review processes used.	
	23d	Discuss implications of the results for practice, policy, and future research.	
OTHER INFORMATION			
Registration and protocol	24a	Provide registration information for the review, including register name and registration number, or state that the review was not registered.	
	24b	Indicate where the review protocol can be accessed, or state that a protocol was not prepared.	
	24c	Describe and explain any amendments to information provided at registration or in the protocol.	
Support	25	Describe sources of financial or non-financial support for the review, and the role of the funders or sponsors in the review.	
Competing interests	26	Declare any competing interests of review authors.	
Availability of data, code and other materials	27	Report which of the following are publicly available and where they can be found: template data collection forms; data extracted from included studies; data used for all analyses; analytic code; any other materials used in the review.	

Annexe 2 :

Pubmed :

(«Trauma exposure ») AND ((« Addiction ») OR (« Abuse ») OR (« Dependence ») OR (« tobacco ») OR (« cannabis ») OR (« Alcohol ») OR (« opioids »)) AND ((« Family Medicine ») OR (« General Practice ») OR (« Family practice ») OR (« Primary care »))

Filtre : Population humaine, âge supérieur ou égal 18 ans, dix dernières années

Science Direct :

(« Trauma exposure ») AND ((« Addiction ») OR (« Abuse ») OR (« Dependence ») OR (« tobacco ») OR (« cannabis ») OR (« Alcohol ») OR (« opioids »)) AND (« Family Medicine »)

(« Trauma exposure ») AND ((« Addiction ») OR (« Abuse ») OR (« Dependence ») OR (« tobacco ») OR (« cannabis ») OR (« Alcohol ») OR (« opioids »)) AND (« General Practice »)

(« Trauma exposure ») AND ((« Addiction ») OR (« Abuse ») OR (« Dependence ») OR (« tobacco ») OR (« cannabis ») OR (« Alcohol ») OR (« opioids »)) AND (« Family Practice »)

(« Trauma exposure ») AND ((« Addiction ») OR (« Abuse ») OR (« Dependence ») OR (« tobacco ») OR (« cannabis ») OR (« Alcohol ») OR (« opioids »)) AND (« Primary care »)

Filtre : Population humaine, âge supérieur ou égal 18 ans, dix dernières années

PsychInfo :

(«Trauma exposure ») AND ((« Addiction ») OR (« Abuse ») OR (« Dependence ») OR (« tobacco ») OR (« cannabis ») OR (« Alcohol ») OR (« opioids »)) AND ((« Family Medicine ») OR (« General Practice ») OR (« Family Practice ») OR (« Primary care »))

Googlescholar : («Trauma exposure ») AND ((« Addiction ») OR (« Abuse ») OR (« Dependence ») OR (« tobacco ») OR (« cannabis ») OR (« Alcohol ») OR (« opioids »)) AND ((« Family Medicine ») OR (« General Practice ») OR (« Family practice ») OR (« Primary care »))

Filtre : Dix premières pages

Exercer :

(« Addiction ») ET (« Exposition Traumatique »)

Sans restriction

Annexe 3 :

Référence : Titre, auteur, année de publication	
Type d'étude	
Lieu et durée de l'étude	
Tranche d'âge des participants	
Taille de l'échantillon	
Critère de jugement principal	
Principaux résultats de l'étude	
Limites de l'étude	
Forces de l'étude	
Impact factor et revue de parution	
Score de validité interne	

Annexe 4 :

GRILLE D'ÉVALUATION¹ DE LA QUALITÉ DES ÉTUDES
Étude observationnelle

Auteur (s)		Date de publication	
Objet d'étude			
Devis d'étude	Prospectif <input type="checkbox"/>	Rétrospectif <input type="checkbox"/>	
	Sans groupe comparateur <input type="checkbox"/>	Avec groupe comparateur <input type="checkbox"/>	
Évaluateur		Date	

OBJECTIF

O1	Est-ce que l'objectif de l'article est énoncé en spécifiant, au minimum, l'intervention, la population et l'indicateur principal (outcome)?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
----	---	------------------------------	------------------------------

La question M7 n'est pas applicable à des études observationnelles basées sur l'utilisation de registres

MÉTHODOLOGIE

M1	Est-ce que le contexte de l'étude (endroit, période de recrutement) est clairement décrit?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M2	Est-ce que les critères d'inclusion/exclusion des participants à l'étude sont spécifiés?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M3	Est-ce que la méthode de recrutement des participants est adéquate**?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M4	Est-ce que l'intervention ciblée est suffisamment décrite (dosage, mode d'administration, intervenant, autres paramètres)**?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M5	Est-ce que le comparateur est suffisamment décrit (dosage, mode d'administration, intervenant, autres paramètres)**?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/> N.A. <input type="checkbox"/>
M6	Est-ce que les indicateurs (outcomes) sont bien définis?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M7	Est-ce que tous les outils de mesures utilisés sont standardisés, valides et fiables?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/> N.A. <input type="checkbox"/>
M8	L'exposition ou l'intervention s'est-elle faite à l'insu des personnes qui évaluaient les résultats ?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M9	Est-ce que les analyses statistiques prévues sont appropriées?*	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M10	Est-ce que des mesures de précision telles que des intervalles de confiance, des écarts-types ou écarts interquartiles sont planifiées?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
M11	Est-ce qu'une estimation du nombre de participants nécessaire pour assurer une puissance adéquate est effectuée?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

Les questions R3 à R7 ne sont pas applicables aux études observationnelles basées sur l'utilisation de registres

RÉSULTATS

R1	Est-ce que la population étudiée est représentative de la population visée?*	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
R2	Est-ce que le nombre de participants analysés est suffisant pour assurer la puissance statistique de l'étude pour l'évaluation de l'indicateur principal?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/> N.A. <input type="checkbox"/>
R3	Est-ce que le taux de participation est suffisant?*	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/> N.A. <input type="checkbox"/>
R4	Est-ce que le nombre de participants est rapporté pour chaque étape de l'étude (nombre au recrutement, à l'éligibilité, inclus dans l'étude, ayant complété le suivi et inclus dans l'analyse finale)?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/> N.A. <input type="checkbox"/>
R5	Est-ce que le pourcentage de perte de sujets est plus petit que 20 %?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/> N.A. <input type="checkbox"/>
R6	Est-ce que les raisons des pertes au suivi sont identifiées?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/> N.A. <input type="checkbox"/>
R7	Est-ce qu'une comparaison est faite entre les perdus de vue et les participants?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/> N.A. <input type="checkbox"/>
R8	Est-ce que les caractéristiques de la population de l'étude sont suffisamment décrites?*	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
R9	Est-ce que les résultats présentés tiennent compte des facteurs potentiellement confondants?*	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
R10	Est-ce que l'adhésion au traitement (observance) est évaluée?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
R11	Est-ce que les analyses sont réalisées telles que planifiées?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>



GRILLE D'ÉVALUATION¹ DE LA QUALITÉ DES ÉTUDES Étude observationnelle

R12	Est-ce que la durée du suivi est adéquate pour observer le résultat ?**	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
-----	---	------------------------------	------------------------------

DISCUSSION

D1	Est-ce que les conclusions de l'étude abordent les objectifs principaux?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
D2	Est-ce que les auteurs identifient les limites de l'étude?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
D3	Est-ce que la cohérence des résultats avec ceux d'autres études est discutée?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
D4	Est-ce que les conclusions de l'étude sont cohérentes avec les résultats clés?*	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

AUTRES CONSIDÉRATIONS

A1	Est-ce que le financement de l'étude est rapporté?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
A2	Est-ce que les conflits d'intérêts sont abordés?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
A3	Est-ce qu'il existe une possibilité de conflits d'intérêts?*	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>

CRITÈRES SPÉCIFIQUES AUX ÉTUDES RÉTROSPECTIVES AVEC REGISTRE

S1	Est-ce que la méthode utilisée pour la collecte des informations dans le registre est suffisamment décrite?*	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
----	--	------------------------------	------------------------------

ÉVALUATION GLOBALE DE LA QUALITÉ DE L'ÉTUDE

La qualité générale de l'étude est	Satisfaisante <input type="checkbox"/>	Insatisfaisante <input type="checkbox"/>
------------------------------------	--	--

**** Questions impliquant un jugement ou une appréciation personnelle de l'évaluateur**

¹ D'après COMPUS Adapted SIGN 50 (<http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>), l'échelle Downs and Black (1998) (Downs et Black, 1998), la grille STROBE (von Elm et al. 2008), l'échelle Newcastle-Ottawa (http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nos_manual.pdf), la liste de contrôle de l'IPSOR pour l'évaluation de la qualité d'études rétrospectives utilisant une banque de données (Montheral et al. 2003), l'outil CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*) pour l'évaluation de la qualité méthodologique des études de cohorte tel que traduit par l'INESSS (2015) ainsi que l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ 2013).

Références

- *Critical Appraisal Skills Programme (CAPS)*. 12 questions pour interpréter les études de cohorte. Traduction libre de l'Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS) du Québec, 2015. Disponible à http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/DocuMetho/CASP_cohorte_FR2013_V14012015.pdf
- Downs, S.H., Black, N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and non-randomized studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology Community Health*, 1998, 52, 377-384.
- Montheral, B., Brooks, J., Clark, M., Crown, W.H., Davey, P., Hutchins, D., Martin, B.C., Stang, P.A checklist for retrospective database studies – Report of the IPSOR Task Force on retrospective databases. *Value in Health*, 2003, 6(2), 90-97.
- Viswanathan M, Berkman ND, Dryden DM, Hartling L. Assessing Risk of Bias and Confounding in Observational Studies of Interventions or Exposures: Further Development of the RTI Item Bank. *Methods Research Report*. (Prepared by RTI–UNC Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10056-I). AHRQ Publication No. 13-EHC106-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; August 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008 Apr;61(4):344-9.



AUTEUR(E) : Nom : BOULOUH

Prénom : Salim

Date de soutenance : 13 juin 2024

Titre de la thèse : Étude du lien entre les addictions aux substances et l'exposition traumatique

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : médecine générale

DES + FST/option : médecine générale

Mots-clés : « trauma exposure » « addiction » « abuse » « dependence » « tobacco » « alcohol » « opioïds » « cannabis » « primary care » « Family practice » « General practice » « Family medicine »

Introduction : L'exposition traumatique est la condition préalable au développement d'un trouble de stress post traumatique. Les chiffres de l'exposition traumatique en population générale sont variable selon les études allant de 5 à 30 %, on retrouve une potentielle sous-évaluation de cette dernière en soins primaires. Le TSPT a une prévalence de 1 %, il présente de nombreuses comorbidités psychiatriques dont le développement d'addictions aux substances. L'objectif de ce travail est de réaliser une revue systématique de littérature afin d'explorer s'il existe un lien entre l'étape précédente au TSPT qu'est l'exposition traumatique et les addictions aux substances.

Matériel et Méthode : Cette revue systématique de littérature a suivi les recommandations PRISMA. Cinq bases de données ont été interrogées afin d'identifier les articles publiés entre le 1 janvier 2014 et le 7 janvier 2024 , traitant du lien entre les addictions aux substances et l'exposition traumatique. Un focus groupe a été réalisé à l'issue de notre étude afin d'interroger des médecins généralistes quant aux résultats suggérés par notre revue.

Résultats : Parmi les 323 articles qui ont été collectés, deux ont finalement été retenus pour analyse. L'étude réalisée en population générale australienne souligne que le tabagisme quotidien et les problèmes de consommation d'alcool étaient plus susceptibles de se développer après une première exposition traumatique qu'avant l'exposition. L'étude réalisée chez les étudiants souligne que l'exposition traumatique avant l'université était liée à une plus grande consommation d'alcool au cours du premier semestre chez les femmes, mais pas chez les hommes et que l'exposition traumatique survenue après le début de la rentrée universitaire était liée à une plus grande consommation d'alcool lors des évaluations simultanées et futures chez les femmes mais pas chez les hommes, au-delà des effets de l'exposition traumatique pré-universitaire.

Conclusion : En tenant compte des critères méthodologiques des études incluses, de leurs niveaux de preuve et de leurs limites, les résultats de ces deux articles suggèrent un lien entre certaines addictions aux substances (alcool et tabac) et l'exposition traumatique cependant, nous ne pouvons pas conclure quant à un lien de causalité.

Cette revue montre que peu d'études ont été réalisées pour étudier le lien entre addictions aux substances et exposition traumatique en soins primaires au cours des dix dernières années.

Les médecins interrogés dans le focus groupe ont eux aussi observé dans leurs pratiques un potentiel lien entre les addictions aux substances et l'exposition traumatique. Cela incite à la réalisation de futures études en soins primaires.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Nassir MESSAADI

Assesseurs : Madame la Docteure Sabine BAYEN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Lotfallah ZERHOU

