

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Soutenue publiquement le 16 Septembre 2026

Par **Madame Eloïse DERQUENNE**

---

**« LES THÉRAPIES CHIMIO-FACILITÉES À L'ÉTUDE  
DANS LE TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE »**

---

Sous la direction de **Monsieur Fabien D'HONDT**, Professeur des Universités, Docteur en Neurosciences, Responsable de la recherche au Centre National de Ressources et de Résilience (Cn2r) – INSERM UMR 1172, Université de Lille, CHU de Lille.

**Composition du jury :**

**Président :**

**Monsieur Bertrand DECAUDIN**

Docteur en Pharmacie, PU-PH en Pharmacie Clinique,  
Université de Lille / CHU de Lille

**Assesseur :**

**Monsieur Dominique DEPLANQUE**

Docteur en Médecine, PU-PH de Pharmacologie Médicale,  
Université de Lille / CHU de Lille

**Membre extérieur :**

**Monsieur Samuel STRICH**

Docteur en Pharmacie, PhD de pharmacotechnie industrielle

## ***UFR3S-Pharmacie***

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



|                                                                                   |                                                    |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|  | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie<br><br>Document transversal                                 | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
|                                                                                   |                                                    | Page 1/11                                  |

### Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources Humaine  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Bertrand DÉCAUDIN  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Jean-Philippe TRICOIT  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

### UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Emmanuelle LIPKA  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Victor HELENA

### Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable de l'Administration et du Pilotage  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

|                                                                                   |  |                                                    |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|  |  | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                             |  | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                              |  |                                                    | Page 2/11                                  |

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

| Civ. | Nom          | Prénom    | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|--------------|-----------|--------------------------------------------------------|-------------|
| Mme  | ALLORGE      | Delphine  | Toxicologie et Santé publique                          | 81          |
| M.   | BROUSSEAU    | Thierry   | Biochimie                                              | 82          |
| M.   | DÉCAUDIN     | Bertrand  | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81          |
| M.   | DINE         | Thierry   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| Mme  | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie                                            | 82          |
| Mme  | GOFFARD      | Anne      | Bactériologie - Virologie                              | 82          |
| M.   | GRESSIER     | Bernard   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| M.   | ODOU         | Pascal    | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80          |
| Mme  | POULAIN      | Stéphanie | Hématologie                                            | 82          |
| M.   | SIMON        | Nicolas   | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81          |
| M.   | STAELS       | Bart      | Biologie cellulaire                                    | 82          |

### Professeurs des Universités (PU)

| Civ. | Nom         | Prénom       | Service d'enseignement           | Section CNU |
|------|-------------|--------------|----------------------------------|-------------|
| M.   | ALIOUAT     | El Moukhtar  | Parasitologie - Biologie animale | 87          |
| Mme  | ALIOUAT     | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale | 87          |
| Mme  | AZAROUAL    | Nathalie     | Biophysique - RMN                | 85          |
| M.   | BERLARBI    | Karim        | Physiologie                      | 86          |
| M.   | BERTIN      | Benjamin     | Immunologie                      | 87          |
| M.   | BLANCHEMAIN | Nicolas      | Pharmacotechnie industrielle     | 85          |

|                                                                                   |                                                    |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|  | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie<br><br>Document transversal                                 | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
|                                                                                   |                                                    | Page 3/11                                  |

|     |               |                |                                                        |    |
|-----|---------------|----------------|--------------------------------------------------------|----|
| M.  | CARNOY        | Christophe     | Immunologie                                            | 87 |
| M.  | CAZIN         | Jean-Louis     | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M.  | CUNY          | Damien         | Sciences végétales et fongiques                        | 87 |
| Mme | DELBAERE      | Stéphanie      | Biophysique - RMN                                      | 85 |
| Mme | DEPREZ        | Rebecca        | Chimie thérapeutique                                   | 86 |
| M.  | DEPREZ        | Benoît         | Chimie bio inorganique                                 | 85 |
| Mme | DUMONT        | Julie          | Biologie cellulaire                                    | 87 |
| M.  | ELATI         | Mohamed        | Biomathématiques                                       | 27 |
| M.  | FOLIGNÉ       | Benoît         | Bactériologie - Virologie                              | 87 |
| Mme | FOULON        | Catherine      | Chimie analytique                                      | 85 |
| M.  | GARÇON        | Guillaume      | Toxicologie et Santé publique                          | 86 |
| M.  | GOOSSENS      | Jean-François  | Chimie analytique                                      | 85 |
| M.  | HENNEBELLE    | Thierry        | Pharmacognosie                                         | 86 |
| M.  | LEBEGUE       | Nicolas        | Chimie thérapeutique                                   | 86 |
| M.  | LEMDANI       | Mohamed        | Biomathématiques                                       | 26 |
| Mme | LESTAVEL      | Sophie         | Biologie cellulaire                                    | 87 |
| Mme | LESTRELIN     | Réjane         | Biologie cellulaire                                    | 87 |
| Mme | LIPKA         | Emmanuelle     | Chimie analytique                                      | 85 |
| Mme | MELNYK        | Patricia       | Chimie physique                                        | 85 |
| M.  | MILLET        | Régis          | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | MOREAU        | Pierre-Arthur  | Sciences végétales et fongiques                        | 87 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne           | Biochimie                                              | 87 |
| Mme | PERROY        | Anne-Catherine | Droit et Economie pharmaceutique                       | 86 |
| Mme | RIVIÈRE       | Céline         | Pharmacognosie                                         | 86 |

|                                                                                   |  |                                                    |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|  |  | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                             |  | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                              |  |                                                    | Page 4/11                                  |

|     |             |                 |                                  |    |
|-----|-------------|-----------------|----------------------------------|----|
| Mme | ROMOND      | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie        | 87 |
| Mme | SAHPAZ      | Sevser          | Pharmacognosie                   | 86 |
| M.  | SERGHARAERT | Éric            | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M.  | SIEPMANN    | Juergen         | Pharmacotechnie industrielle     | 85 |
| Mme | SIEPMANN    | Florence        | Pharmacotechnie industrielle     | 85 |
| M.  | WILLAND     | Nicolas         | Chimie organique                 | 86 |

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

| Civ. | Nom      | Prénom          | Service d'enseignement                                 | Section<br>CNU |
|------|----------|-----------------|--------------------------------------------------------|----------------|
| Mme  | CUVELIER | Élodie          | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81             |
| Mme  | DANEL    | Cécile          | Chimie analytique                                      | 85             |
| Mme  | DEMARET  | Julie           | Immunologie                                            | 82             |
| Mme  | GARAT    | Anne            | Toxicologie et Santé publique                          | 81             |
| Mme  | GENAY    | Stéphanie       | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81             |
| Mme  | GILLIOT  | Sixtine         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80             |
| M.   | GRZYCH   | Guillaume       | Biochimie                                              | 82             |
| Mme  | HENRY    | Héloïse         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80             |
| M.   | LANNOY   | Damien          | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 80             |
| Mme  | MASSE    | Morgane         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 81             |
| Mme  | ODOU     | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie                              | 82             |

|                                                                                                                                                                     |                                                    |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|   | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie<br><br>Document transversal                                                                                                                   | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
|                                                                                                                                                                     |                                                    | Page 5/11                                  |

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

| Civ. | Nom             | Prénom     | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------------|------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M.   | ANTHÉRIEU       | Sébastien  | Toxicologie et Santé publique                          | 86          |
| M.   | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo   | Biologie cellulaire                                    | 87          |
| M.   | BERTHET         | Jérôme     | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| M.   | BEDART          | Corentin   | ICPAL                                                  | 86          |
| M.   | BOCHU           | Christophe | Biophysique - RMN                                      | 85          |
| M.   | BORDAGE         | Simon      | Pharmacognosie                                         | 86          |
| M.   | BOSC            | Damien     | Chimie thérapeutique                                   | 86          |
| Mme  | BOU KARROUM     | Nour       | Chimie bioinorganique                                  |             |
| M.   | BRIAND          | Olivier    | Biochimie                                              | 87          |
| Mme  | CARON-HOUDE     | Sandrine   | Biologie cellulaire                                    | 87          |
| Mme  | CARRIÉ          | Hélène     | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86          |
| Mme  | CHABÉ           | Magali     | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |
| Mme  | CHARTON         | Julie      | Chimie organique                                       | 86          |
| M.   | CHEVALIER       | Dany       | Toxicologie et Santé publique                          | 86          |
| Mme  | DEMANCHE        | Christine  | Parasitologie - Biologie animale                       | 87          |
| Mme  | DEMARQUILLY     | Catherine  | Biomathématiques                                       | 85          |
| M.   | DHIFLI          | Wajdi      | Biomathématiques                                       | 27          |
| M.   | EL BAKALI       | Jamal      | Chimie thérapeutique                                   | 86          |
| M.   | FARCE           | Amaury     | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol     | 86          |
| M.   | FLIPO           | Marion     | Chimie organique                                       | 86          |
| M.   | FRULEUX         | Alexandre  | Sciences végétales et fongiques                        |             |
| M.   | FURMAN          | Christophe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol     | 86          |

|                                                                                                                                                                     |  |                                                    |                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|   |  | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                                                                                                               |  | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                                                                                                                |  |                                                    | Page 6/11                                  |

|     |                       |                 |                                                           |    |
|-----|-----------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------|----|
| M.  | GERVOIS               | Philippe        | Biochimie                                                 | 87 |
| Mme | GOOSSENS              | Laurence        | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| Mme | GRAVE                 | Béatrice        | Toxicologie et Santé publique                             | 86 |
| M.  | HAMONIER              | Julien          | Biomathématiques                                          | 26 |
| Mme | HAMOUDI-BEN<br>YELLES | Chérifa-Mounira | Pharmacotechnie industrielle                              | 85 |
| Mme | HANNOTHIAUX           | Marie-Hélène    | Toxicologie et Santé publique                             | 86 |
| Mme | HELLEBOID             | Audrey          | Physiologie                                               | 86 |
| M.  | HERMANN               | Emmanuel        | Immunologie                                               | 87 |
| M.  | KAMBIA KPAKPAGA       | Nicolas         | Pharmacologie, Pharmacocinétique et<br>Pharmacie clinique | 86 |
| M.  | KARROUT               | Younes          | Pharmacotechnie industrielle                              | 85 |
| Mme | LALLOYER              | Fanny           | Biochimie                                                 | 87 |
| Mme | LECOEUR               | Marie           | Chimie analytique                                         | 85 |
| Mme | LEHMANN               | Hélène          | Droit et Economie pharmaceutique                          | 86 |
| Mme | LELEU                 | Natascha        | Institut de Chimie Pharmaceutique<br>Albert Lespagnol     | 86 |
| M.  | LIBERELLE             | Maxime          | Biophysique - RMN                                         |    |
| Mme | LOINGEVILLE           | Florence        | Biomathématiques                                          | 26 |
| Mme | MARTIN                | Françoise       | Physiologie                                               | 86 |
| M.  | MARTIN MENA           | Anthony         | Biopharmacie, Pharmacie galénique et<br>hospitalière      |    |
| M.  | MENETREY              | Quentin         | Bactériologie - Virologie                                 | 87 |
| M.  | MORGENROTH            | Thomas          | Droit et Economie pharmaceutique                          | 86 |
| Mme | MUSCHERT              | Susanne         | Pharmacotechnie industrielle                              | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC           | Lydia           | Toxicologie et Santé publique                             | 86 |
| Mme | PINÇON                | Claire          | Biomathématiques                                          | 85 |
| M.  | PIVA                  | Frank           | Biochimie                                                 | 85 |

|                                                                                   |                                                                                   |                                                    |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|  |  | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                             |                                                                                   | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                              |                                                                                   |                                                    | Page 7/11                                  |

|     |            |           |                                             |    |
|-----|------------|-----------|---------------------------------------------|----|
| Mme | PLATEL     | Anne      | Toxicologie et Santé publique               | 86 |
| M.  | POURCET    | Benoît    | Biochimie                                   | 87 |
| M.  | RAVAUX     | Pierre    | Biomathématiques / Innovations pédagogiques | 85 |
| Mme | RAVEZ      | Séverine  | Chimie thérapeutique                        | 86 |
| Mme | ROGEL      | Anne      | Immunologie                                 |    |
| M.  | ROSA       | Mickaël   | Hématologie                                 | 87 |
| M.  | ROUMY      | Vincent   | Pharmacognosie                              | 86 |
| Mme | SEBTI      | Yasmine   | Biochimie                                   | 87 |
| Mme | SINGER     | Elisabeth | Bactériologie - Virologie                   | 87 |
| Mme | STANDAERT  | Annie     | Parasitologie - Biologie animale            | 87 |
| M.  | TAGZIRT    | Madjid    | Hématologie                                 | 87 |
| M.  | VILLEMAGNE | Baptiste  | Chimie organique                            | 86 |
| M.  | WELTI      | Stéphane  | Sciences végétales et fongiques             | 87 |
| M.  | YOUS       | Saïd      | Chimie thérapeutique                        | 86 |
| M.  | ZITOUNI    | Djamel    | Biomathématiques                            | 85 |

#### Professeurs certifiés

| Civ. | Nom      | Prénom    | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme  | FAUQUANT | Soline    | Anglais                |
| M.   | HUGES    | Dominique | Anglais                |
| Mme  | KUBIK    | Laurence  | Anglais                |
| M.   | OSTYN    | Gaël      | Anglais                |

|                                                                                   |                       |                                                    |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|  | LISTE GEREE           |                                                    | LG/FAC/001                                 |
|                                                                                   | Département Pharmacie | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
|                                                                                   | Document transversal  |                                                    | Page 8/11                                  |

### Professeurs Associés

| Civ. | Nom      | Prénom     | Service d'enseignement           | Section CNU |
|------|----------|------------|----------------------------------|-------------|
| M.   | BAILLY   | Christian  | ICPAL                            | 86          |
| M.   | DAO PHAN | Haï Pascal | Chimie thérapeutique             | 86          |
| M.   | DHANANI  | Alban      | Droit et Economie pharmaceutique | 86          |

### Maîtres de Conférences Associés

| Civ. | Nom       | Prénom      | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------|-------------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M    | AYED      | Elya        | Pharmacie officinale                                   |             |
| M.   | COUSEIN   | Etienne     | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      |             |
| Mme  | CUCCHI    | Malgorzata  | Biomathématiques                                       | 85          |
| Mme  | DANICOURT | Frédérique  | Pharmacie officinale                                   |             |
| Mme  | DUPIRE    | Fanny       | Pharmacie officinale                                   |             |
| M.   | DUFOSSEZ  | François    | Biomathématiques                                       | 85          |
| M.   | FRIMAT    | Bruno       | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 85          |
| Mme  | GEILER    | Isabelle    | Pharmacie officinale                                   |             |
| M.   | GILLOT    | François    | Droit et Economie pharmaceutique                       | 86          |
| M.   | MITOUMBA  | Fabrice     | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière      | 86          |
| M.   | PELLETIER | Franck      | Droit et Economie pharmaceutique                       | 86          |
| M    | POTHIER   | Jean-Claude | Pharmacie officinale                                   |             |
| Mme  | ROGNON    | Carole      | Pharmacie officinale                                   |             |

|                                                                                   |  |                                                    |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|  |  | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                             |  | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                              |  |                                                    | Page 9/11                                  |

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

| Civ. | Nom       | Prénom   | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|-----------|----------|--------------------------------------------------------|-------------|
| M.   | BOUDRY    | Augustin | Biomathématiques                                       |             |
| Mme  | DERAMOUDT | Laure    | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |             |
| M.   | GISH      | Alexandr | Toxicologie et Santé publique                          |             |
| Mme  | NEGRIER   | Laura    | Chimie analytique                                      |             |

#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

|     | Nom      | Prénom     | Service d'enseignement        | Section CNU |
|-----|----------|------------|-------------------------------|-------------|
| M.  | DESVAGES | Maximilien | Hématologie                   |             |
| Mme | LENSKI   | Marie      | Toxicologie et Santé publique |             |

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| Civ. | Nom      | Prénom  | Service d'enseignement                                 | Section CNU |
|------|----------|---------|--------------------------------------------------------|-------------|
| Mme  | BERNARD  | Lucie   | Physiologie                                            |             |
| Mme  | BARBIER  | Emeline | Toxicologie                                            |             |
| Mme  | COMPAGNE | Nina    | Chimie Organique                                       |             |
| Mme  | COULON   | Audrey  | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |             |
| M.   | DUFOSSEZ | Robin   | Chimie physique                                        |             |
| Mme  | FERRY    | Lise    | Biochimie                                              |             |

|                                                                                   |  |                                                    |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|  |  | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie                                                             |  | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
| Document transversal                                                              |  |                                                    | Page 10/11                                 |

|     |                 |         |                                                   |  |
|-----|-----------------|---------|---------------------------------------------------|--|
| M   | HASYEOUI        | Mohamed | Chimie Organique                                  |  |
| Mme | HENRY           | Doriane | Biochimie                                         |  |
| Mme | KOUAGOU         | Yolène  | Sciences végétales et fongiques                   |  |
| M   | LAURENT         | Arthur  | Chimie-Physique                                   |  |
| M.  | MACKIN MOHAMOUR | Synthia | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |  |
| Mme | RAAB            | Sadia   | Physiologie                                       |  |

#### Enseignant contractuel

| Civ. | Nom      | Prénom    | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme  | DELOBEAU | Iris      | Pharmacie officinale   |
| M    | RIVART   | Simon     | Pharmacie officinale   |
| Mme  | SERGEANT | Sophie    | Pharmacie officinale   |
| M.   | ZANETTI  | Sébastien | Biomathématiques       |

#### LRU / MAST

| Civ. | Nom            | Prénom        | Service d'enseignement                                 |
|------|----------------|---------------|--------------------------------------------------------|
| Mme  | FRAPPE         | Jade          | Pharmacie officinale                                   |
| M    | LATRON-FREMEAU | Pierre-Manuel | Pharmacie officinale                                   |
| M.   | MASCAUT        | Daniel        | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique |

|                                                                                   |                                                    |                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------|
|  | LISTE GEREE                                        | LG/FAC/001                                 |
| Département Pharmacie<br><br>Document transversal                                 | Enseignants et Enseignants-chercheurs<br>2024-2025 | Version 2.3<br>Applicable au<br>02/12/2024 |
|                                                                                   |                                                    | Page 11/11                                 |

## CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

| Version | Modifié par | Date       | Principales modifications |
|---------|-------------|------------|---------------------------|
| 1.0     |             | 20/02/2020 | Création                  |
| 2.0     |             | 02/01/2022 | Mise à jour               |
| 2.1     |             | 21/06/2022 | Mise à jour               |
| 2.2     |             | 01/02/2024 | Mise à jour               |
| 2.3     |             | 15/11/2024 | Mise à jour               |
| 2.4     |             | 18/02/2025 | Mise à jour               |

## REMERCIEMENTS

Une thèse est rarement l'œuvre d'une seule personne. Derrière ces pages se trouvent des années de travail, de rencontres, de doutes, d'apprentissages et surtout de nombreuses personnes qui, chacune à leur manière, ont contribué à me permettre d'arriver jusqu'ici. Il m'est impossible de toutes les citer, mais je souhaite en remercier ici quelques-unes.

Je tiens tout d'abord à remercier les membres de mon jury, qui me font l'honneur de consacrer leur temps à la lecture et à l'évaluation de ce travail. Merci pour votre disponibilité, votre regard scientifique et les échanges qui accompagnent l'aboutissement de cette thèse.

Je souhaite adresser une reconnaissance toute particulière à mon directeur de thèse. Il y a maintenant plus de trois ans, tu m'as accueillie pour mon stage de cinquième année de pharmacie et m'as permis de découvrir le monde de la recherche. Cette rencontre a profondément marqué la suite de mon parcours : elle m'a donné l'envie de poursuivre la recherche en Master 2, puis de mener cette thèse jusqu'à son terme. Merci pour ta confiance, ta disponibilité, ton accompagnement et tout ce que tu m'as transmis au cours de ces années. Je mesure la chance d'avoir croisé ton chemin et d'avoir pu être accompagnée par toi dans cette aventure scientifique.

Je remercie également l'ensemble des personnes avec lesquelles j'ai eu la chance de travailler au cours de ces années. Merci pour les échanges, les conseils, les enseignements et les moments partagés qui ont contribué, bien au-delà de ce manuscrit, à ma formation et à mon parcours.

À ceux que j'ai rencontrés durant mes études de pharmacie et qui ont réussi à trouver leur place auprès de moi malgré mon caractère parfois réservé : merci. Vous vous reconnaissez, car vous vous comptez sur les doigts d'une main. Je suis heureuse que ces années m'aient malgré tout permis de faire quelques rencontres précieuses et de conserver de beaux souvenirs.

Je souhaite également rendre hommage à celles et ceux qui ont occupé une place essentielle dans mon parcours en dehors de l'université.

À mes camarades sapeurs-pompiers du Service Départemental d'Incendie et de Secours du Pas-de-Calais, des Centres d'Incendie et de Secours de Béthune et de Nœux-les-Mines, ainsi qu'au 15e Bataillon des Sapeurs-Pompiers de France : merci pour votre fraternité, votre confiance et tout ce que vous m'avez appris. Cet engagement m'a apporté bien plus qu'une expérience : il m'a offert un environnement dans lequel je me sentais à ma place, des responsabilités, des rencontres et une véritable école de la vie. Une part de la personne que je suis aujourd'hui s'est construite à vos côtés.

À mes camarades du 3e Régiment d'Hélicoptères de Combat, merci pour cette expérience unique, pour la cohésion, la fraternité et les défis relevés ensemble. Mon engagement dans l'Armée de Terre m'a permis d'accomplir des choses que je n'aurais jamais pensé réaliser et de renforcer une conviction qui m'accompagne encore aujourd'hui : ne jamais abandonner.

À Célia et Chloé, mes meilleures amies depuis tant d'années. Du collège à aujourd'hui, des souvenirs de lycée à notre fameux court-métrage, nous avons grandi ensemble et traversé bien des étapes de la vie. Merci de ne jamais m'avoir laissée tomber, d'avoir toujours été présentes et de continuer à supporter mon caractère. Quelle chance d'avoir grandi avec vous. Je sais que notre amitié nous accompagnera encore longtemps.

À tous mes amis, proches depuis quelques mois ou depuis de nombreuses années, que je ne peux malheureusement pas citer individuellement sans risquer d'en oublier : merci pour votre présence, vos rires, vos discussions, vos messages et tous ces moments qui rendent la vie plus douce. Merci surtout de continuer à faire partie de la mienne.

Je souhaite également adresser une pensée particulière au Docteur Vincent Lemahieu, au Docteur Jordan Brunner et à Monsieur Thomas Marchand, dont la présence, l'écoute et le soutien au fil des années ont compté bien davantage qu'ils ne peuvent l'imaginer. Merci pour votre bienveillance, votre disponibilité et pour tout ce que vous m'avez apporté au cours de ce chemin.

À mes parents. Mon parcours n'a pas toujours suivi la voie que nous avions imaginée, et ces années d'études ont parfois été difficiles. Vous avez été présents à chaque

étape, dans les réussites comme dans les périodes de doute, et vous avez toujours souhaité avant tout que je trouve ma voie et que je puisse m'épanouir. Merci pour votre patience, votre soutien et votre confiance, y compris lorsque mes choix n'étaient pas toujours faciles à comprendre. Je sais que je n'ai pas toujours été facile à accompagner et que je ne vous ai pas toujours témoigné toute la reconnaissance que vous méritiez. Pour tout cela, et pour bien plus encore, merci.

Je ne pourrais pas terminer ces remerciements sans une pensée pour Oméga, mon chat, qui m'accompagne depuis 2018. Toujours à mes côtés et jamais très loin de mes livres, il aura été un compagnon fidèle de toutes ces années. Sa présence discrète et réconfortante a accompagné bien des journées de travail et bien des moments de vie. Merci, mon Oméga.

Enfin, à ma mamie, partie en 2008. Pas un jour ne passe sans que je ne pense à toi. Tu as été, dès mon enfance, un modèle de courage et de persévérance, et je garde de toi l'image d'une femme battante qui m'a toujours encouragée à travailler et à croire en mes capacités. J'aurais aimé pouvoir te raconter tout ce chemin et te voir aujourd'hui à mes côtés. J'aime croire que, d'une manière ou d'une autre, tu as accompagné chacun de mes pas. J'espère que tu serais fière de moi.

À toutes les personnes, nommées ou non dans ces pages, qui ont contribué, de près ou de loin, à faire de ce parcours ce qu'il est devenu : merci.

Cette thèse porte mon nom, mais elle est aussi, d'une certaine manière, un peu la vôtre. Elle est le fruit de tout ce que vous m'avez transmis, de vos encouragements, de votre présence et de ces innombrables petits gestes qui, au fil des années, m'ont permis d'avancer. Chacun, à votre manière, a laissé une empreinte dans ce chemin et, par là même, dans ces pages.

Alors, lorsque je regarderai un jour cette thèse, je n'y verrai pas seulement l'aboutissement de plusieurs années de travail. J'y retrouverai aussi un peu de chacun de vous.

Sans vous, ces pages n'auraient pas tout à fait la même histoire.

Merci à chacun d'entre vous d'en faire partie.

# TABLE DES MATIÈRES

## Table des matières

|                                                                                             |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>REMERCIEMENTS .....</b>                                                                  | <b>14</b> |
| <b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>                                                             | <b>17</b> |
| <b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>                                                        | <b>21</b> |
| <b>ABRÉVIATIONS .....</b>                                                                   | <b>22</b> |
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                                                   | <b>24</b> |
| <b>I. Contexte .....</b>                                                                    | <b>24</b> |
| <b>II. Historique du TSPT : de la névrose de guerre à la reconnaissance clinique.....</b>   | <b>25</b> |
| <b>A. Un peu d'histoire.....</b>                                                            | <b>25</b> |
| <b>B. Évolution dans les classifications.....</b>                                           | <b>27</b> |
| 1. DSM-I (1952) : apparition du concept de <i>Gross Stress Reaction</i> .....               | 27        |
| 2. DSM-II (1968) : retrait de <i>Gross Stress Reaction</i> .....                            | 27        |
| 3. DSM-III (1980) : introduction officielle du TSPT .....                                   | 27        |
| 4. DSM-III-R (1987) et DSM-IV (1994) / DSM-IV-TR (2000) : révisions .....                   | 28        |
| 5. DSM-5 (2013) : reclassification majeure et extension des critères .....                  | 28        |
| 6. Enjeux et débats autour des révisions du DSM-5.....                                      | 28        |
| <b>C. Évolution du regard médical et sociétal.....</b>                                      | <b>29</b> |
| <b>III. Bases physiopathologiques .....</b>                                                 | <b>30</b> |
| <b>A. Circuits neurobiologiques : amygdale, hippocampe, cortex préfrontal, axe HHS.....</b> | <b>30</b> |
| 1. L'amygdale : hyperactivation de la peur conditionnée .....                               | 30        |
| 2. Le cortex préfrontal médian : déficit de régulation .....                                | 31        |
| 3. L'hippocampe : altérations mnésiques .....                                               | 31        |
| 4. Circuits neurochimiques associés .....                                                   | 31        |
| 5. Synthèse intégrative.....                                                                | 31        |
| <b>B. Mémoire traumatique, hyperactivation, dissociation.....</b>                           | <b>32</b> |
| 1. Mémoire traumatique.....                                                                 | 32        |
| 2. Hyperactivation (Hyperarousal) .....                                                     | 32        |
| 3. Dissociation .....                                                                       | 33        |
| <b>IV. Définition et diagnostic actuel.....</b>                                             | <b>34</b> |
| <b>A. Définition.....</b>                                                                   | <b>34</b> |

|             |                                                                                    |           |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>B.</b>   | <b>Diagnostic actuel.....</b>                                                      | <b>34</b> |
| 1.          | Les critères cliniques selon le DSM-5 .....                                        | 34        |
| 2.          | Outils diagnostiques structurés.....                                               | 35        |
| 3.          | Processus de diagnostic général .....                                              | 35        |
| <b>V.</b>   | <b><i>Approches thérapeutiques classiques.....</i></b>                             | <b>36</b> |
| <b>A.</b>   | <b>Thérapies psychologiques : TCC, thérapies d'exposition prolongée, EMDR.....</b> | <b>36</b> |
| 1.          | La Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC) .....                                  | 36        |
| 2.          | Thérapie d'exposition.....                                                         | 37        |
| 3.          | L'EMDR.....                                                                        | 38        |
| <b>B.</b>   | <b>Médicaments : ISRS, antipsychotiques, anxiolytiques.....</b>                    | <b>40</b> |
| 1.          | Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine .....                   | 40        |
| 2.          | Les antipsychotiques atypiques .....                                               | 41        |
| 3.          | Les anxiolytiques .....                                                            | 42        |
| <b>C.</b>   | <b>Limites en termes d'efficacité et d'adhésion .....</b>                          | <b>42</b> |
| <b>VI.</b>  | <b><i>Émergence des thérapies chimio-facilitées .....</i></b>                      | <b>45</b> |
| <b>VII.</b> | <b><i>Problématique et objectif de cette thèse .....</i></b>                       | <b>45</b> |
|             | <b>MATÉRIEL ET MÉTHODE .....</b>                                                   | <b>47</b> |
| <b>A.</b>   | <b>Type de revue et objectif .....</b>                                             | <b>47</b> |
| <b>B.</b>   | <b>Sources documentaires .....</b>                                                 | <b>47</b> |
| <b>C.</b>   | <b>Stratégie de recherche .....</b>                                                | <b>47</b> |
| <b>D.</b>   | <b>Critères de sélection .....</b>                                                 | <b>47</b> |
| <b>E.</b>   | <b>Extraction et synthèse des données .....</b>                                    | <b>48</b> |
|             | <b>RÉSULTATS.....</b>                                                              | <b>49</b> |
| <b>I.</b>   | <b><i>Définition, principe et cadre légal .....</i></b>                            | <b>49</b> |
| <b>A.</b>   | <b>Définition.....</b>                                                             | <b>49</b> |
| <b>B.</b>   | <b>Principes thérapeutiques .....</b>                                              | <b>49</b> |
| <b>C.</b>   | <b>Distinction clinique vs usage récréatif (cadre légal et éthique) .....</b>      | <b>49</b> |
| <b>D.</b>   | <b>État des lieux réglementaire .....</b>                                          | <b>50</b> |
| 1.          | États-Unis .....                                                                   | 50        |
| 2.          | France.....                                                                        | 50        |
| 3.          | Europe et autres pays .....                                                        | 51        |
| <b>II.</b>  | <b><i>Substances explorées dans le cadre du TSPT .....</i></b>                     | <b>51</b> |

|                                                                                                                |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>A. MDMA (3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine) .....</b>                                                  | <b>51</b> |
| 1. Études cliniques .....                                                                                      | 51        |
| 2. Mécanismes de facilitation thérapeutique de la MDMA : effets prosociaux et anxiolytiques dans le TSPT ..... | 52        |
| 3. Résultats et précautions.....                                                                               | 54        |
| 4. Synthèse .....                                                                                              | 56        |
| <b>B. Kétamine .....</b>                                                                                       | <b>56</b> |
| 1. Mécanisme d'action via NMDA.....                                                                            | 56        |
| 2. Études cliniques .....                                                                                      | 57        |
| 3. Limitations.....                                                                                            | 61        |
| 4. Synthèse .....                                                                                              | 62        |
| <b>C. Psychédéliques classiques : Psilocybine et LSD .....</b>                                                 | <b>63</b> |
| 1. Généralités et classifications pharmacologiques .....                                                       | 63        |
| 2. Mécanismes potentiels : modification de la perception et neuroplasticité.....                               | 65        |
| 3. Études en cours sur le trauma complexe .....                                                                | 67        |
| 4. Synthèse .....                                                                                              | 68        |
| <b>D. Propranolol.....</b>                                                                                     | <b>69</b> |
| 1. Généralités et classification pharmacologique .....                                                         | 69        |
| 2. Mécanisme d'action du propranolol dans le trouble de stress post-traumatique .....                          | 69        |
| 3. Protocole.....                                                                                              | 70        |
| 4. Études, résultats et limites.....                                                                           | 70        |
| 5. Synthèse .....                                                                                              | 71        |
| <b>DISCUSSION .....</b>                                                                                        | <b>73</b> |
| <b>I. Encadrement clinique et organisation des soins .....</b>                                                 | <b>73</b> |
| <b>II. Enjeux éthiques et sociaux .....</b>                                                                    | <b>74</b> |
| A. Consentement éclairé, vulnérabilité des patients.....                                                       | 74        |
| B. Dérives possibles et cadre légal.....                                                                       | 75        |
| C. Acceptabilité dans les sociétés contemporaines.....                                                         | 77        |
| <b>III. Perspectives de recherche et clinique .....</b>                                                        | <b>78</b> |
| A. Développement clinique et réglementaire .....                                                               | 78        |
| B. Vers une médecine personnalisée du trauma ? .....                                                           | 79        |
| C. Intégration potentielle dans les prises en charge pluridisciplinaires .....                                 | 79        |
| <b>CONCLUSION.....</b>                                                                                         | <b>81</b> |

|                                                                                   |                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b><i>ANNEXE : Représentations culturelles du traumatisme militaire .....</i></b> | <b><i>83</i></b> |
| <b><i>Bibliographie.....</i></b>                                                  | <b><i>85</i></b> |

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| TABEAU 1: SYNTHÈSE HISTORIQUE DE LA FORMULATION DU TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 27 |
| TABEAU 2 : SYNTHÈSE COMPARATIVE DE LA CLASSIFICATION DU TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE<br>DANS LES DSM .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 29 |
| FIGURE 1 : CIRCUITS NEUROBIOLOGIQUES ET NEUROCHIMIQUES DU TSPT. REPRODUIT DE ZARETSKY ET AL. <sup>41</sup> ..                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 32 |
| TABEAU 3 : RÉSUMÉ COMPARATIF DES MÉCANISMES NEUROBIOLOGIQUES DANS LE TSPT .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 33 |
| TABEAU 4 : SYNTHÈSE COMPARATIVE TCC VS EXPOSITION PROLONGÉE VS EMDR DANS LE TROUBLE DE STRESS<br>POST-TRAUMATIQUE.....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 40 |
| FIGURE 2 : COMPARAISON DES EFFETS PSYCHÉDÉLIQUES (ASC) AU NIVEAU DES CORRÉLATS NEURONAUX DE LA<br>PHÉNOMÉNOLOGIE (A), DE LA NEUROIMAGERIE (B) ET DE LA PHARMACOLOGIE (C) AU SEIN DES 7 RÉSEAUX<br>DE YEO (REPRODUIT DE « SYNERGISTIC, MULTI-LEVEL UNDERSTANDING OF PSYCHEDELICS: THREE<br>SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES OF THEIR PHARMACOLOGY, NEUROIMAGING AND<br>PHENOMENOLOGY » PAR SHINOKUZA K. ET AL, 2024, TRANSLATIONAL PSYCHIATRY, 14(1), 485 <sup>171</sup> ) ..... | 66 |

## ABRÉVIATIONS

5D-ASC : 5-Dimensional Altered States of Consciousness  
ACC : Cortex Cingulaire Antérieur  
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé  
BCT : Body-Centered Therapy  
CAPS-5 : Clinician Administered PTSD Scale for DSM-5  
CPG : Clinical Practice Guideline  
CPP : Comité de Protection des Personnes  
CPT : Thérapie de Traitement Cognitif  
DMN : Default Mode Network  
DSM (-R) : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (- Revised)  
EMDR : Eye Movement Desensitization and Reprocessing  
FC : Connectivité Fonctionnelle  
FDA : Food and Drug Administration  
HHS : Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien  
IRSNa : Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline  
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine  
ITQ : International Trauma Questionnaire  
LSD : Diéthylamide de l'Acide Lysergique  
MAPS : Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies  
MDMA : 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine  
NET : Narrative Exposure Therapy  
NMDA : N-Methyl-D-Aspartate  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PE : Exposition Prolongée  
PCL-5 : PTSD Checklist for DSM-5  
PCL-S : PTSD Checklist-Specific  
PSSI-5 : Posttraumatic Stress Disorder Symptom Scale for DSM-5  
PC-PTSD-5 : Primary Care PTSD Screen for DSM-5  
SCID-5 : Structured Clinical Interview for DSM-5  
SWS : Slow-Wave Sleep  
TF-CBT : Trauma-Focused-Cognitive Behavior Therapy  
TIMBER : Trauma Interventions using Mindfulness Based Extinction and Reconsolidation  
TSPT / PTSD : Trouble de Stress Post-Traumatique / Post-Traumatic Stress Disorder  
VA/DoD : Veterans Affairs / Department of Defense

vmPFC : Cortex PréFrontal VentroMédian

VRET : Thérapie d'Exposition en Réalité Virtuelle

## INTRODUCTION

### I. Contexte

On estime qu'environ 70 % de la population mondiale a été exposée à au moins un événement potentiellement traumatisant au cours de sa vie, incluant des violences, accidents, catastrophes naturelles ou conflits armés<sup>1</sup>. Dans les zones de conflit, la prévalence du trouble de stress post-traumatique (TSPT) est nettement plus élevée : une méta-analyse de l'OMS a estimé que 15,3 % des populations exposées aux conflits armés souffraient de TSPT, et jusqu'à 22,1 % présentaient un trouble dépressif comorbide<sup>2</sup>.

Dans la population générale, la prévalence annuelle du TSPT est modeste (environ 3,6 % aux États-Unis, 1,1 % en Europe), mais elle peut atteindre 20 à 40 % chez les survivants de catastrophes majeures<sup>3</sup>. Une revue globale des troubles post-traumatiques a estimé une prévalence ponctuelle moyenne de 3,9 % dans la population générale, et de 5,6 % chez les personnes ayant été exposées à un traumatisme<sup>1</sup>.

La prévalence varie selon les types d'événements traumatiques :

- **Guerre / Conflits** : Les survivants adultes présentent des taux de TSPT compris entre 23 et 27 %, selon le contexte, la durée de l'exposition et l'intensité des violences<sup>2</sup>.
- **Catastrophes naturelles** : Selon les études, le TSPT touche entre 13 et 20 % des personnes exposées à des séismes (Indonésie 2004, Haïti 2010), inondations (tempête Xynthia 2010, tempête Alex 2020) , ou ouragans (Ouragan Katrina USA 2005), avec une vulnérabilité accrue chez les enfants et les adolescents<sup>3</sup>.
- **Violences interpersonnelles** : Les taux les plus élevés sont observés après des violences sexuelles, avec jusqu'à 77 % de TSPT après un viol<sup>4</sup>.

Les conséquences sanitaires et sociales ne sont pas négligeables. Le TSPT est associé à une morbidité importante : il entraîne des troubles anxieux, dépressifs, des comportements addictifs et un risque accru de suicide<sup>5</sup>. Selon l'OMS, les troubles liés au stress post-traumatique comptent parmi les principales causes de handicap mental, notamment dans les pays affectés par des crises humanitaires<sup>2</sup>.

## **II. Historique du TSPT : de la névrose de guerre à la reconnaissance clinique**

### **A. Un peu d'histoire...**

Bien avant la Première Guerre mondiale, des médecins avaient décrit des troubles analogues au TSPT : homesickness, « soldier's heart » ou neurasthénie apparaissaient lors de la guerre de Sécession, caractérisés par fatigue, palpitations, anxiété, altération somato-psychique, retrait et extrême émotionnalité<sup>6</sup>. Ces troubles ont été interprétés comme des réponses physiopathologiques au stress de guerre, avant même la formalisation d'un concept unifié.

En février 1915, Charles S. Myers publie dans The Lancet l'un des premiers travaux médicaux consacrés au "shell shock". Il y décrit trois soldats ayant été exposés à des explosions d'obus et présentant notamment des troubles de la mémoire ainsi que des altérations de la vision, de l'odorat et du goût, sans lésion physique évidente<sup>7,8</sup>.

Les traitements des shell-shock variaient grandement, allant de l'anesthésie (éther, chloroforme) à l'électrothérapie, avant que les approches psychodynamiques ne s'imposent à la fin de la guerre<sup>9</sup>. En 1922, le rapport du War Office recommande l'abandon du terme « shell-shock », considéré comme trompeur, et reconnaît que les troubles observés ne résultent pas uniquement d'un traumatisme physique lié aux explosions, mais peuvent également être liés au stress et aux contraintes psychologiques de la guerre<sup>10</sup>.

Durant la Seconde Guerre mondiale, le vocabulaire change : on parle de « battle fatigue », « combat fatigue » ou « combat stress reaction », soulignant l'épuisement lié à une exposition prolongée au combat<sup>11</sup>. Dans les années 1940, la psychiatrie militaire promeut les principes « PIE » (proximity, immediacy, expectancy), fondés sur une intervention rapide, un environnement thérapeutique favorable et un retour rapide aux responsabilités, donnant de bons résultats selon les auteurs<sup>12</sup>.

Un changement majeur s'opère à la suite de la guerre du Vietnam, dans les années 1970. Le retour de vétérans exposés à des scènes de grande violence, souffrant de symptômes persistants et invalidants, a mis en lumière la nécessité de reconnaître un syndrome lié au trauma. La société civile, via les associations d'anciens combattants,

a fortement contribué à ce mouvement en militant pour la reconnaissance d'un trouble spécifique, distinct de la névrose d'anxiété ou de la dépression<sup>13,14</sup>.

Au XXI<sup>e</sup> siècle, la médiatisation des traumatismes collectifs (11 septembre 2001, attentats en Europe, crises humanitaires) et la recherche scientifique ont renforcé la compréhension du TSPT comme une conséquence normale face à un événement hors du commun, et non comme une faiblesse individuelle.

Après les conflits d'Irak et d'Afghanistan, la sensibilisation au TSPT s'est encore accrue. Progressivement, les cliniciens ont élargi le concept de trauma à d'autres populations que les militaires : victimes de violences conjugales, agressions sexuelles, accidents de la route, catastrophes naturelles. Ainsi, la société a pris conscience que le TSPT pouvait toucher tout citoyen, quels que soient son origine sociale ou son métier<sup>15</sup>.

Parallèlement, les médias ont joué un rôle clé dans la diffusion d'informations sur le stress post-traumatique, contribuant à réduire partiellement la stigmatisation et à encourager le recours aux soins<sup>16-18</sup>.

Selon Andreasen (2010), ce diagnostic a rempli une « niche importante » en psychiatrie, en unifiant les réponses psychophysiologiques à différents traumatismes.

| Période    | Terminologie                  | Contexte et Caractéristiques                                                              |
|------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Avant 1914 | Neurasthénie, soldier's heart | Symptômes de grande fatigue, palpitations en contexte de guerre ou accident               |
| 1915-1918  | Shell shock                   | Troubles neurologiques et psychologiques post-bombardement sans lésions détectables       |
| 1939-1945  | Battle fatigue, combat stress | Épuisement psychiatrique du front de guerre, émergence d'approches thérapeutiques rapides |

|           |                                |                                                                                                 |
|-----------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1952-1958 | Gross Stress Reaction          | Diagnostic présent puis retiré du DSM, marquant un flou des troubles traumatiques               |
| 1980      | Post-Traumatic Stress Disorder | Officialisation d'un diagnostic structuré et validé, applicable à divers contextes traumatiques |

TABLEAU 1: SYNTHÈSE HISTORIQUE DE LA FORMULATION DU TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE

## B. Évolution dans les classifications

### 1. DSM-I (1952) : apparition du concept de *Gross Stress Reaction*

Le DSM-I, publié en 1952, introduit la catégorie *Gross Stress Reaction* destinée à décrire les réactions aiguës à un stress intense, principalement en contexte de guerre ou de catastrophe. Ce diagnostic était temporaire, censé disparaître avec la résolution du stress, sans établir de lien clair avec les formes chroniques observées plus tard<sup>19-21</sup>.

### 2. DSM-II (1968) : retrait de *Gross Stress Reaction*

Le DSM-II supprime cette catégorie sans la remplacer, réduisant ainsi la reconnaissance officielle des troubles liés au stress traumatique. Les cliniciens, dépourvus d'un diagnostic spécifique pour ces formes, en sont réduits à utiliser la catégorie vague de troubles de l'adaptation ou réactions situationnelles transitoires<sup>19</sup>.

### 3. DSM-III (1980) : introduction officielle du TSPT

En 1980, le DSM-III introduit pour la première fois le terme « Post-Traumatic Stress Disorder » (PTSD). Un groupe de travail incluant des vétérans du Vietnam et des cliniciens plaide pour une définition stable du traumatisme et des symptômes associés, applicable à différents contextes (guerre, abus sexuels, désastres naturels...) <sup>19,20,22</sup>.

Le TSPT est alors classé parmi les troubles d'anxiété, avec des critères structurés englobant quatre domaines symptomatiques. Cet engagement des patients eux-mêmes dans le diagnostic officiel marque une étape cruciale dans la validation médicale de la souffrance psychique post-traumatique<sup>23</sup>.

#### **4. DSM-III-R (1987) et DSM-IV (1994) / DSM-IV-TR (2000) : révisions**

Le DSM-III-R affine légèrement les critères, sans changement fondamental. Le DSM-IV introduit des précisions sur la nature des traumatismes (critère A) et des spécificateurs tels que l'apparition différée et le TSPT complexe (DESNOS – Disorders of Extreme Stress Not Otherwise Specified), bien que ce dernier ne soit pas retenu officiellement<sup>16,19-21</sup>.

Le TSPT reste classé parmi les troubles anxieux et continue à s'appuyer sur trois clusters symptomatiques (intrusion, évitement, hyperactivation)<sup>19,24</sup>.

#### **5. DSM-5 (2013) : reclassification majeure et extension des critères**

Le DSM-5, publié en juin 2013, opère une reclassification majeure du TSPT :

- Il est déplacé du chapitre des troubles anxieux vers une nouvelle catégorie : Trauma- and Stressor-Related Disorders <sup>25,26</sup>.
- Le système des clusters évolue de trois à quatre groupes :
  - B : intrusion,
  - C : évitement,
  - D : altérations négatives des cognitions et de l'humeur,
  - E : hyperactivation et réactivité accrue. Trois nouveaux symptômes sont ajoutés, portant le total à 20<sup>26,27</sup>.
- Le critère A2 (réponse émotionnelle de peur, horreur, impuissance) est supprimé, jugé peu valide empiriquement et inadéquat pour certains métiers (militaires, secouristes)<sup>25,27</sup>.
- Le TSPT est désormais défini explicitement comme un trouble conditionnel à l'exposition à un traumatisme extrême, renforçant ainsi sa cohérence conceptuelle et clinique<sup>19,26</sup>.

#### **6. Enjeux et débats autour des révisions du DSM-5**

Plusieurs études comparent les critères de TSPT entre le DSM-IV et le DSM-5. Une investigation menée auprès de militaires révèle une discordance diagnostique importante : environ 30% des individus répondant aux critères d'un modèle ne les rencontrent plus dans l'autre, malgré une prévalence globale similaire<sup>25,27</sup>.

Ces divergences soulèvent la question de la validité clinique améliorée du DSM-5, notamment vis-à-vis des critères d'évitement et de la suppression du critère A2 qui pourrait pénaliser les vétérans formés à éviter les réactions émotionnelles naturelles<sup>25-</sup>

<sup>27</sup>.

| Edition DSM           | Statut du TSPT                           | Classification               | Points clés                                          |
|-----------------------|------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>DSM-I (1952)</b>   | <i>Gross Stress Reaction</i>             | Troubles transitoires        | Réactions aiguës, non chroniques                     |
| <b>DSM-II (1968)</b>  | Suppression du diagnostic                | N/A                          | Perte de la reconnaissance des troubles traumatiques |
| <b>DSM-III (1980)</b> | Introduction du TSPT                     | Troubles anxieux             | Premier diagnostic structuré pour traumatismes       |
| <b>DSM-IV (1994)</b>  | TSPT affiné                              | Troubles anxieux             | Spécificateurs, validation du critère A              |
| <b>DSM-5 (2013)</b>   | TSPT refondé en Trauma-Related Disorders | Trauma- and Stressor-Related | 4 clusters, critère A2 supprimé, catégorie dédiée    |

*TABLEAU 2 : SYNTHÈSE COMPARATIVE DE LA CLASSIFICATION DU TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE DANS LES DSM*

### C. Évolution du regard médical et sociétal

Pendant des siècles, la réaction à des traumatismes extrêmes a souvent été interprétée comme une faiblesse morale, voire un « défaut de caractère », notamment dans les contextes militaires. Par exemple, lors de la Première Guerre mondiale, les soldats atteints de *shell shock* étaient parfois considérés comme des simulateurs ou des lâches, ce qui entraînait une stigmatisation sévère et parfois même des condamnations judiciaires<sup>28</sup>.

Dans le domaine médical, la compréhension neurobiologique et psychologique de ces réactions restait hésitante, et la psychiatrie de l'époque n'était que peu disposée à admettre que des événements externes — et non des prédispositions personnelles — pouvaient déclencher des troubles mentaux. Cette conjoncture a contribué à une sous-estimation de la souffrance traumatique et à une prise en charge souvent défailante<sup>29</sup>.

La reconnaissance progressive du TSPT comme entité clinique à part entière a profondément modifié le regard porté sur les personnes qui en sont atteintes. Parallèlement, la diffusion des connaissances scientifiques auprès du grand public,

relayée notamment par les médias à l'occasion d'événements traumatiques collectifs ou de crises humanitaires, a contribué à une meilleure connaissance du TSPT et de ses manifestations cliniques<sup>17,18</sup>.

La publication du DSM-5 en 2013, en redéfinissant le TSPT dans la catégorie des *Trauma- and Stressor-Related Disorders*, a consacré une vision plus intégrative :  
→ le traumatisme n'est plus vu comme un simple facteur déclencheur chez des personnes vulnérables,  
→ mais comme un événement potentiellement pathogène pour tout être humain, dans certaines conditions d'exposition et de vulnérabilité.

Cette approche a été soutenue par des recherches montrant l'impact du trauma sur le cerveau (hippocampe, amygdale, cortex préfrontal), validant ainsi un modèle neurobiologique, psychologique et social à la fois<sup>30-32</sup>.

La société tend donc aujourd'hui à mieux admettre que le TSPT n'est pas un « défaut moral », mais bien une pathologie neuropsychique associée à des mécanismes de stress extrêmes.

Enfin, la reconnaissance du TSPT comme trouble fréquent et invalidant a contribué à l'amélioration de l'accès aux soins, même si de nombreux obstacles persistent (stigmatisation, peur d'être jugé, manque de ressources, faible formation des professionnels de santé dans certains pays). La recherche actuelle plaide pour un dépistage plus systématique et des stratégies de prévention précoce, notamment après attentats, catastrophes naturelles ou violences domestiques<sup>33,34</sup>.

Des initiatives de psychoéducation et de formation à la gestion du stress post-traumatique continuent également à lutter contre la stigmatisation, pour accompagner le patient dans une trajectoire de rétablissement plus humaniste et globale<sup>35</sup>.

### **III. Bases physiopathologiques**

#### **A. Circuits neurobiologiques : amygdale, hippocampe, cortex préfrontal, axe HHS**

##### **1. L'amygdale : hyperactivation de la peur conditionnée**

L'amygdale joue un rôle central dans la détection des menaces et la formation des souvenirs émotionnels.

Chez les patients souffrant de TSPT, une hyperactivation de l'amygdale a été

largement documentée, notamment lors de l'exposition à des stimuli liée au trauma. Cela explique l'hypervigilance, les réactions de sursaut et l'intrusion des souvenirs traumatiques<sup>36</sup>.

## **2. Le cortex préfrontal médian : déficit de régulation**

Normalement, le cortex préfrontal ventromédian (vmPFC) inhibe l'activité amygdalienne pour permettre l'extinction de la peur. Dans le TSPT, on observe une hypoactivation du vmPFC et du cortex cingulaire antérieur (ACC), traduisant un déficit de régulation émotionnelle. Ce mécanisme explique pourquoi les patients peinent à « désapprendre » la peur conditionnée<sup>37</sup>.

## **3. L'hippocampe : altérations mnésiques**

L'hippocampe est impliqué dans la contextualisation des souvenirs.

Des études d'imagerie et de volumétrie ont montré une réduction du volume hippocampique chez les patients atteints de TSPT, contribuant à une mémoire fragmentée et à la difficulté à distinguer le passé traumatique du présent<sup>38</sup>.

## **4. Circuits neurochimiques associés**

Au-delà des structures cérébrales, plusieurs systèmes de neurotransmission sont impliqués :

- Noradrénergique (locus coeruleus → hyperactivation) : associé à l'hypervigilance et aux cauchemars<sup>39</sup>
- Sérotoninergique et dopaminergique : modulant anxiété et mémoire émotionnelle.
- Cortisol (axe HHS) : paradoxalement, certains patients présentent des taux de cortisol bas, suggérant une dérégulation du stress chronique<sup>40</sup>.

## **5. Synthèse intégrative**

Le modèle neurobiologique du TSPT repose sur un déséquilibre entre hyperactivation des circuits de la peur (amygdale, noradrénaline) et déficit des circuits inhibiteurs (préfrontal, hippocampe, cortisol) (Figure 1).

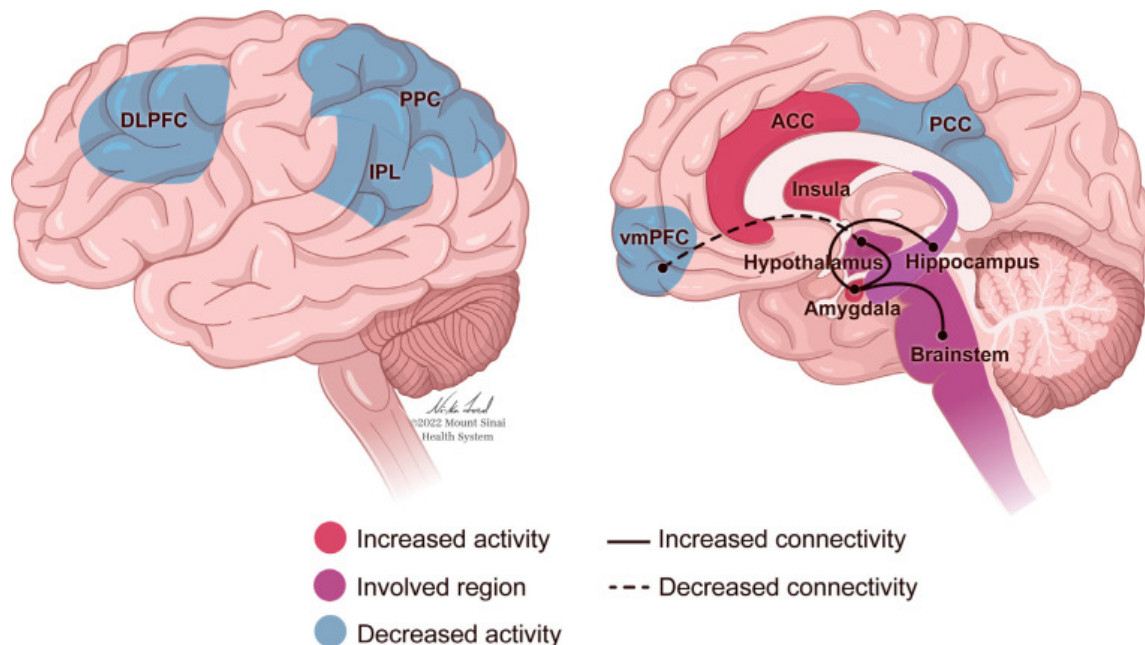


FIGURE 1 : CIRCUITS NEUROBIOLOGIQUES ET NEUROCHIMIQUES DU TSPT. REPRODUIT DE ZARETSKY ET AL.<sup>41</sup>

## B. Mémoire traumatique, hyperactivation, dissociation

### 1. Mémoire traumatique

Le souvenir traumatique est caractéristique du TSPT. Il repose sur une consolidation altérée de la mémoire : les personnes atteintes peuvent revivre des images fragmentées ou non contextuellement intégrées. Des études récentes soulignent l'importance de la connectivité entre l'hippocampe et le cortex préfrontal dans l'intégration et la contextualisation des souvenirs :

- Une revue neuromodale montre que les patients TSPT manifestent une habitude déficiente, avec faible activation du vmPFC et hyperactivité amygdalienne, compliquant l'extinction de la peur et favorisant l'intrusion mémorielle<sup>42</sup>
- Chez les personnes traumatisées, l'efficacité du sommeil profond (SWS) semble améliorer la connectivité entre régions associées à la peur et les régulateurs émotionnels, atténuant les symptômes d'hyperactivation<sup>43</sup>.

### 2. Hyperactivation (Hyperarousal)

L'hyperarousal du TSPT se manifeste par vigilance excessive, perturbation du sommeil, irritabilité, et sursauts exagérés. Des études récentes en neuroimagerie et neurosciences du sommeil montrent :

- Chez les vétérans exposés au combat, une sévérité des symptômes

d'hyperarousal est corrélée à une diminution de l'intégrité de la substance blanche au niveau du faisceau unciné droit, contribuant à la détérioration de la qualité du sommeil<sup>44</sup>.

- La connectivité en repos entre les régions cérébrales liées à la peur et la régulation émotionnelle est réduite chez les individus avec des niveaux élevés de symptômes, suggérant un effondrement de la régulation descendante dans l'état d'hyperactivation<sup>43</sup>.

### 3. Dissociation

La dissociation (sentiment d'irréalité, de déréalisation ou de détachement de soi) est une voie différente de réaction au stress, opposée à l'hyperactivation, et elle s'avère souvent associée à un moins bon pronostic :

- Chez environ 10 à 30% des personnes atteintes de TSPT, un sous-type dissociatif persiste. Ce profil neurologique est caractérisé par des variations du DMN (Default Mode Network), des volumes hippocampiques et des profils cognitifs spécifiques<sup>45</sup>.
- Une étude longitudinale (AURORA) montre que la dissociation persistante (notamment la déréalisation) est un marqueur précoce et prédictif d'évolution symptomatique accrue (TSPT, anxiété, atteinte fonctionnelle) à 3 mois, corrélée à une activation accrue du vmPFC et une connectivité réduite avec le cortex orbitofrontal et le cervelet<sup>46</sup>.
- Le modèle neurobiologique du sous-type dissociatif met en avant une surexcitation corticale (vmPFC) combinée à une inhibition du système limbique, contrastant avec le profil classique d'hyperactivation<sup>47</sup>.

| Thème                      | Mécanismes neurobiologiques                                                                       |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mémoire Traumatique</b> | Altération hippocampe-vmPFC ;<br>extinction de la peur altérée                                    |
| <b>Hyperactivation</b>     | Dégradation du faisceau unciné ;<br>mauvaise régulation fronto- limbique ;<br>troubles du sommeil |
| <b>Dissociation</b>        | Activation excessive du vmPFC ;<br>inhibition limbique ; prédicteurs de pire pronostic            |

**TABEAU 3 : RÉSUMÉ COMPARATIF DES MÉCANISMES NEUROBIOLOGIQUES DANS LE TSPT**

## IV. Définition et diagnostic actuel

### A. Définition

Le Trouble de Stress Post-Traumatique (TSPT) est un trouble psychiatrique qui peut survenir après l'exposition à un événement traumatique grave — impliquant la mort réelle ou menacée, des blessures graves, ou des violences sexuelles — que l'exposition soit directe, indirecte ou répétée.

Il se manifeste par quatre grandes dimensions symptomatiques, selon les critères du DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013)<sup>48,49</sup> :

- **Reviviscence** : souvenirs intrusifs, cauchemars, flashbacks
- **Évitement** : de pensées, d'émotions ou de situations associées au traumatisme
- **Altérations négatives des cognitions et de l'humeur** : culpabilité, peur persistante, émoussement affectif
- **Hyperactivation neurovégétative** : irritabilité, hypervigilance, troubles du sommeil, sursauts exagérés

Ces symptômes doivent persister plus d'un mois, induire une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou autre.

### B. Diagnostic actuel

#### 1. Les critères cliniques selon le DSM-5

Le diagnostic repose sur les critères officiels du DSM-5 (*American Psychiatric Association – 2013*)<sup>49</sup>, qui comprend :

- **Critère A** : exposition à un événement traumatique (direct, indirect, répété ou à travers autrui)
- **Critère B** : au moins un symptôme intrusif (souvenirs, flashbacks, cauchemars)
- **Critère C** : au moins deux symptômes d'évitement (pensées, lieux, personnes liées au traumatisme)
- **Critère D** : au moins deux altérations négatives des cognitions ou de l'humeur (culpabilité, amnésie dissociative, émotions négatives persistantes)
- **Critère E** : au moins deux symptômes d'hyperactivation (irritabilité, hypervigilance, réveils nocturnes)
- **Critère F** : durée  $\geq 1$  mois
- **Critère G** : retentissement clinique significatif, social ou professionnel

Ces composantes sont clairement exposées dans les travaux ayant guidé la révision DSM-5, en favorisant une évaluation structurée et empirique<sup>25,50–52</sup>.

## 2. Outils diagnostiques structurés

- **CAPS-5 (Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5)**

L'entretien CAPS-5 est la méthode de référence pour confirmer le diagnostic. Il comprend 30 items, couvre les 20 symptômes du DSM-5, leur fréquence, sévérité, apparition et impact<sup>53–56</sup>.

Ses propriétés psychométriques sont excellentes : fiabilité inter-juge ( $\kappa \approx 0.78–1.00$ ), test-retest ( $\kappa \approx 0.83$ ), cohérence interne ( $\alpha \approx 0.88$ )<sup>53,57</sup>.

Une adaptation française, validée cliniquement, confirme ces propriétés ( $\alpha = 0.90$ , ICC = 0.95)<sup>54</sup>.

- **Outils complémentaires :**

- **PCL-5** (auto-questionnaire de 20 items fondé sur le DSM-5) : validité convergente ( $r \approx 0,66$  avec CAPS-5)<sup>53,58,59</sup>
- **PSSI-5** (entretien structuré)<sup>60</sup>, **SCID-5 – MODULE PTSD**<sup>61</sup> : autres outils validés

## 3. Processus de diagnostic général

1. **Phase de dépistage** : Utilisation initiale de PCL-5 ou de tests de première ligne pour détecter des symptômes évocateurs de TSPT.
2. **Entretien structuré** : Confirmation via CAPS-5 ou PSSI-5, avec sélection d'un événement index (Critère A).
3. **Vérification des critères DSM-5** : Attribution du diagnostic selon la présence concomitante des critères B à G.
4. **Évaluation du retentissement fonctionnel et des comorbidités** : Analyse de l'impact social, professionnel ; recherche de dépression, anxiété, consommation, etc.

## V. Approches thérapeutiques classiques

### A. Thérapies psychologiques : TCC, thérapies d'exposition prolongée, EMDR

#### 1. La Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC)

La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) appliquée au TSPT repose sur l'idée que les symptômes persistent en raison d'un apprentissage conditionné de la peur et du maintien de croyances dysfonctionnelles liées au trauma (culpabilité, honte, danger permanent). Les TCC centrées sur le trauma (Trauma-Focused CBT, TF-CBT) cherchent à exposer progressivement le patient à ses souvenirs traumatiques, tout en restructurant les pensées négatives qui en découlent<sup>62</sup>.

Les principales approches de la TCC sont les suivantes :

- **Cognitive Processing Therapy (CPT)** : focalisée sur la restructuration cognitive des croyances post-traumatiques (ex. : "c'est de ma faute", "je ne suis plus en sécurité").
- **Trauma-Focused CBT (TF-CBT)** : souvent utilisée chez les enfants/adolescents, elle combine psychoéducation, relaxation, exposition, travail cognitif et implication de la famille.
- **Composantes communes** : exposition graduée, correction des schémas de pensée, entraînement aux compétences (coping, régulation émotionnelle).

Les TCC centrées sur le trauma sont considérées comme le gold standard du traitement psychologique du TSPT.

Une méta-analyse de Cusack et al.<sup>63</sup> montre une efficacité robuste, avec des améliorations significatives sur les symptômes intrusifs, l'évitement et l'hyperactivation. La Cognitive Processing Therapy (CPT) a démontré des résultats comparables à l'exposition prolongée, avec des bénéfices additionnels sur la culpabilité et les distorsions cognitives<sup>64</sup>.

Le TF-CBT chez les enfants et adolescents a également montré des effets positifs durables<sup>65</sup>.

Malgré leur efficacité, les TCC présentent des taux d'abandon non négligeables<sup>66</sup>, en particulier lorsque la charge émotionnelle des séances est élevée. De plus, certains patients avec des symptômes dissociatifs marqués répondent moins bien aux protocoles standards, ce qui a conduit à développer des approches intégratives (TF-CBT modulée, intégration pleine conscience, ACT).

## 2. Thérapie d'exposition

La thérapie d'exposition pour le TSPT regroupe des interventions structurées visant à réduire la peur et l'évitement liés aux souvenirs traumatiques par une confrontation répétée et contrôlée aux stimuli traumatiques en imagination (exposition imaginaire) et/ou dans la vie réelle (exposition in vivo). Les protocoles les plus étudiés sont la Prolonged Exposure (PE) et des variantes brèves comme la Written Exposure Therapy (WET)<sup>16,16</sup>.

Les modèles théoriques expliquent l'efficacité de l'exposition par :

- Habituation émotionnelle et diminution des réponses physiologiques au rappel du trauma.
- Révision des cognitions dysfonctionnelles (ex : « je suis en danger ») via l'intégration répétée de nouvelles informations non menaçantes.
- Extinction associative (affaiblissement des associations peur-stimulus) et apprentissage d'un nouveau contingence comportementale (approche vs évitement).

Ces mécanismes sont soutenus par des études expérimentales et cliniques sur la diminution des symptômes et la modification des réactions physiologiques au fil des séances<sup>67,68</sup>.

La thérapie d'exposition est l'un des traitements les mieux validés pour le TSPT :

- Des méta-analyses et revues montrent des effets cliniques robustes de l'exposition sur la réduction des symptômes de TSPT, avec des tailles d'effet larges par rapport aux contrôles passifs et supérieures (ou équivalentes) aux autres psychothérapies non traumafocales<sup>67,69</sup>.

Les lignes directrices internationales (ISTSS)<sup>70</sup> et les recommandations des services VA/DoD<sup>71</sup> classent les thérapies d'exposition parmi les interventions de première ligne pour le TSPT adulte, en raison du volume et de la qualité des essais contrôlés randomisés.

Les thérapies d'exposition peuvent se présenter sous plusieurs formes, par exemple :

- **Prolonged Exposure (PE)** : traitements manuels basés sur imaginal + in vivo exposure — nombreuses RCTs montrent efficacité durable<sup>67,68</sup>.
- **Written Exposure Therapy (WET)** : protocole court (généralement 5 séances d'écriture structurée) avec résultats positifs et faible taux d'abandon,

recommandé par la VA/DoD comme option efficace, notamment lorsque le temps/accès est limité<sup>72</sup>.

Des variantes et des innovations font actuellement leur apparition parmi lesquelles :

- **Thérapie d'Exposition en Réalité virtuelle (VRET)** : utile quand l'exactitude du stimulus est importante (ex. traumatismes liés à des environnements spécifiques) ; méta-analyses montrent un bénéfice par rapport à la liste d'attente et comparables aux traitements traditionnels sur certains critères<sup>73</sup>.
- **Narrative Exposure Therapy (NET)** : utilisée surtout en contexte humanitaire/migration, efficace pour réduire les symptômes de TSPT dans plusieurs essais<sup>74</sup>.

En termes de sécurité, les études récentes suggèrent peu ou pas d'augmentation durable des symptômes (exacerbation) à mi-traitement pour les protocoles trauma-focalisés ; l'effet d'« aggravation temporaire » est souvent transitoire et encadré cliniquement<sup>75</sup>.

Les taux d'abandon varient selon les protocoles et les populations ; les formats plus courts (ex. WET) et les adaptations contextuelles peuvent réduire l'abandon. La préparation psychoéducative et la gestion des comorbidités (ex. dépendance, idéation suicidaire active) sont essentielles pour la sécurité<sup>68,72</sup>.

Cependant, les indications et contre-indications varient selon le contexte et les comorbidités associées :

**Indication principale** : TSPT avec souvenir traumatique central et évitement marqué.

**Adaptations** : PE et WET ont été validées dans des populations avec comorbidités (dépression, usage de substances) mais demandent parfois une préparation thérapeutique supplémentaire ; NET est privilégiée quand la narration biographique (plusieurs traumas) est pertinente.

**Contre-indications relatives** : instabilité suicidaire sévère non stabilisée, psychose active non traitée ; dans ces cas, stabilisation clinique préalable est recommandée<sup>68,71</sup>.

### 3. L'EMDR

La désensibilisation et retraitement par les mouvements oculaires (Eye Movement Desensitization and Reprocessing, EMDR) a été introduite par Francine Shapiro à la fin des années 1980. Cette approche repose sur l'idée que les souvenirs traumatiques

sont stockés de manière dysfonctionnelle dans le cerveau, empêchant leur intégration adaptative. La stimulation bilatérale alternée (mouvements oculaires, tapotements, sons) favoriserait la restructuration et l'intégration de ces traces mnésiques (Shapiro, 1989)<sup>76,77</sup>.

Le protocole standard comporte 8 phases, allant de l'évaluation initiale et de la stabilisation à la désensibilisation et à l'installation de cognitions positives, jusqu'à la réévaluation.

Les mécanismes précis de l'EMDR font encore l'objet de débats. Les hypothèses incluent :

- Une réduction de la vivacité et de la charge émotionnelle des souvenirs traumatiques par la surcharge cognitive induite par les mouvements oculaires<sup>78</sup>;
- Une facilitation du traitement adaptatif de l'information par des réseaux mnésiques plus larges ;
- une modulation des systèmes de mémoire de travail et de régulation émotionnelle<sup>79</sup>.

De nombreuses études randomisées contrôlées et méta-analyses confirment l'efficacité de l'EMDR dans le TSPT :

- Une revue Cochrane (Watts et al., 2013<sup>80</sup>) a montré que l'EMDR est aussi efficace que les thérapies d'exposition et la TCC centrée sur le trauma pour réduire les symptômes du TSPT.
- Une méta-analyse plus récente (Mavranetzouli et al., 2020<sup>81</sup>) confirme que l'EMDR est recommandée comme traitement de première ligne au même titre que l'exposition prolongée et la TCC.
- L'EMDR peut également présenter une meilleure tolérance dans certains cas, avec moins de désengagement lié à la charge émotionnelle (Chen et al., 2014<sup>77</sup>).

L'EMDR est particulièrement indiqué lorsque les patients présentent une forte réactivité émotionnelle ou des difficultés à supporter l'exposition prolongée.

Des résultats positifs sont observés aussi bien chez les adultes que les enfants et adolescents, notamment après des traumatismes simples<sup>82</sup>.

Les limites incluent une hétérogénéité méthodologique des essais, et des mécanismes d'action encore discutés.

|                    | <b>TCC centrée trauma</b>                                    | <b>Exposition prolongée</b>                        | <b>EMDR</b>                                    |
|--------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Mécanisme</b>   | Restructuration cognitive + exposition graduée               | Habituation + extinction de la peur                | Retraitement mnésique + stimulation bilatérale |
| <b>Protocoles</b>  | CPT (croyances), TF-CBT (psychoéducation)                    | Exposition in vivo + en imagination                | 8 phases standard EMDR                         |
| <b>Preuves</b>     | Méta-analyses robustes                                       | Efficacité forte, guideline 1 <sup>ère</sup> ligne | Efficacité comparable à l'exposition           |
| <b>Tolérance</b>   | Bonne, mais charge émotionnelle variable                     | Dropout 18-27% (exigence émotionnelle)             | Parfois meilleure, moins d'action per-séance   |
| <b>Indications</b> | Schémas de culpabilité / honte, comorbidité anxio-dépressive | Évitement marqué, intrusions persistantes          | Patients tolérant mal l'exposition intensive   |

*TABLEAU 4 : SYNTHÈSE COMPARATIVE TCC VS EXPOSITION PROLONGÉE VS EMDR DANS LE TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE*

## **B. Médicaments : ISRS, antipsychotiques, anxiolytiques**

### **1. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine**

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont les pharmacothérapies de première ligne dans le trouble de stress post-traumatique. Le guide de pratique clinique du ministère des Anciens Combattants et du Ministère de la Défense des Etats-Unis recommande la psychothérapie en première intention mais intègre les ISRS (notamment la sertraline et la paroxétine) chez les patients n'ayant pas accès, refusant ou ne répondant pas aux psychothérapies ou présentant des comorbidités dépressives et/ou anxieuses<sup>83,84</sup>.

Les méta-analyses récentes confirment une efficacité moyenne mais cliniquement pertinente avec une amélioration significative des symptômes centraux du trouble de stress post-traumatique, un taux de réponse aux antidépresseurs autour de 39% et des abandons d'environ 29% en essais contrôlés (effet global de petite taille mais robuste au niveau du syndrome), sans supériorité nette vis-à-vis d'autres classes médicamenteuses<sup>85</sup>.

Parmi les ISRS, la sertraline et la paroxétine disposent de l'évidence d'efficacité la plus solide et sont les seuls ISRS approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) pour le TSPT<sup>86</sup>.

Cependant, les données concernant la fluoxétine sont plus hétérogènes, avec des essais cliniques anciens négatifs mais des synthèses récentes suggérant un léger effet<sup>87</sup>.

En pratique, de faibles doses sont initiées et une titration est réalisée progressivement, en évaluant la réponse après 4 à 6 semaines de traitement puis en poursuivant entre 8 à 12 semaines avant de conclure à une inefficacité. Une surveillance des effets indésirables (digestifs, activation ou anxiété transitoire, troubles du sommeil, dysfonctions sexuelles...) et les risques d'interactions est réalisée.

## **2. Les antipsychotiques atypiques**

Les antipsychotiques ne sont pas considérés comme les traitements de première intention dans le trouble de stress post-traumatique, mais peuvent être utilisés en adjuvants avec un antidépresseur en cas de réponse partielle ou de symptômes spécifiques tels que :

- l'hyperactivation, l'agressivité ou l'irritabilité ;
- l'insomnie sévère ou les cauchemars réfractaires ;
- la présence de symptômes psychotiques

L'essai multicentrique de Krystal et al. (2011)<sup>88</sup> n'a pas montré de bénéfice significatif de la rispéridone par rapport au placebo chez les vétérans en adjonction à un antidépresseur.

Dans certaines études, la quétiapine offrirait un effet sur l'anxiété et l'insomnie, mais les preuves restent limitées<sup>89</sup>.

En ce qui concerne l'olanzapine, les résultats sont mitigés mais elle serait parfois utile sur l'hyperactivation mais avec un coût métabolique élevé<sup>90,91</sup>.

Récemment, une étude de phase 3 a montré que l'association brexpiprazole + sertraline améliorerait considérablement les symptômes du TSPT, notamment sur l'anxiété et le fonctionnement global<sup>92</sup>.

Enfin, une méta-analyse récente (2025) a confirmé que les antipsychotiques pouvaient avoir un intérêt comme adjuvants, mais leur efficacité reste globalement plus limitée que celle des antidépresseurs, et leur tolérance est problématique<sup>85</sup>.

### **3. Les anxiolytiques**

#### **a. Les benzodiazépines**

Prescrites historiquement contre l'anxiété et l'insomnie, les benzodiazépines sont qualifiées d'inefficaces sur les symptômes du TSPT.

La méta-analyse de Guina et al. (2015) n'a pas montré de bénéfice clinique associé à un risque de dépendance élevée, de tolérance et de sevrage<sup>93</sup>. Leur utilisation tend à surpasser les bénéfices potentiels à court terme. Elles pourraient notamment interférer avec les processus d'extinction de la peur et limiter l'efficacité des psychothérapies.

Plus récemment, une méta-analyse (2022) sur l'usage des benzodiazépines après un événement traumatogène suggère un risque de prévalence du TSPT plutôt qu'un effet protecteur<sup>94</sup>.

#### **b. Alternatives**

L'hydroxyzine<sup>95</sup> ou la prégabaline<sup>96</sup> sont parfois utilisées pour l'anxiété et l'hyperactivation, mais leur niveau de preuve reste limité.

Certains anticonvulsivants comme le topimarat<sup>97</sup> ont montré des résultats mitigés et ne sont pas systématiquement recommandés.

### **C. Limites en termes d'efficacité et d'adhésion**

Malgré les preuves de fiabilité des psychothérapies centrées sur le traumatisme, plusieurs limites, cliniques et pragmatiques, réduisent leur mise en œuvre et l'efficacité réelle.

Tout d'abord, l'efficacité des thérapies reste moyenne mais surtout hétérogène selon les populations. Les études montrent des effets plus importants des psychothérapies par rapport à une absence de traitement. Cependant, l'importance de l'effet varie fortement selon le type de population (civil vs vétérans, traumatismes complexes vs traumatismes uniques, présence de comorbidités) et selon le format de l'étude (individuel vs groupe). En pratique, cela signifie que l'effet observé en essai clinique ne se généralise pas forcément à tous les patients rencontrés<sup>69,98</sup>.

En ce qui concerne les traitements pharmacologiques, les antidépresseurs sont plus efficaces sur l'hyperactivation et les symptômes intrusifs, mais moins sur l'évitement, les altérations cognitives et les cauchemars persistants. Les traitements adjuvants ont donné des résultats variables et souvent non confirmés par de grands essais contrôlés randomisés<sup>88</sup>. Les inhibiteurs sélectifs de capture de la sérotonine (ISRS) ±

noradrénaline (IRSNa), notamment la paroxétine et la sertraline, sont les traitements pharmacologiques de première intention dans le trouble de stress post-traumatique. Cependant, environ 40 à 60% des patients n'y répondent pas<sup>99-102</sup>.

Après l'essai de ces traitements pharmacologiques et psychologiques, 60 à 72% des personnes présentent encore un diagnostic de TSPT ; seulement  $\approx$  30% atteignent une rémission complète<sup>99</sup>.

Ensuite, la variabilité de réponse et l'ampleur significative du taux d'abandon restent problématique. Environ 50 % des patients ne répondent pas de manière satisfaisante aux protocoles « exposition traumatique » [Exposition Prolongée (PE), Thérapie du Traitement Cognitif (CPT)] ; le taux d'abandon atteint entre 24 % et 39 % dans ces thérapies, du fait notamment de l'intensité émotionnelle qu'elles mobilisent<sup>103,104</sup>

Les études et revues montrent des taux d'abandon non négligeable des psychothérapies, avec des estimations qui varient et le type d'études : une méta-analyse des essais contrôlés randomisés estime à 16% (95% CI 14-18%) le taux moyen d'abandon<sup>66</sup> alors qu'une revue centrée sur les traitements recommandés indique un taux à 20.9% (95% CI 17.2 – 24.9%)<sup>105</sup>. L'âge (probabilité d'abandon plus élevée chez patients plus jeunes) et le mode de vie (vivre avec ses parents prédisaient une probabilité d'abandon plus faible que vivre seul) ont été décrits comme les facteurs prédictifs significatifs d'abandon<sup>106</sup>.

Concernant les pharmacothérapies, presque la moitié des patients arrêtent leur traitement avant 3 mois, souvent avant d'obtenir un bénéfice complet.

Les motifs d'abandon aux psychothérapies identifiés sont multiples. L'évitement, symptôme central du TSPT, rendant l'exposition difficile, l'aggravation symptomatique transitoire perçue pendant la phase de traitement, les comorbidités (abus de substances, troubles de la personnalité, suicidalité), les contraintes logistiques (transport, horaire), le manque de soutien social, le genre et des problèmes liés à la relation thérapeutique sont autant de facteurs modelant l'engagement<sup>107</sup>.

D'autres études ont tenté d'identifier des prédicteurs comme l'éducation, la suicidalité et la médication par benzodiazépines mais les résultats sont contradictoires et soulignent la complexité des mécanismes liés à l'abandon thérapeutique<sup>108</sup>.

Les facteurs psychologiques comme la méfiance vis-à-vis des psychotropes avec une peur d'addiction ou la crainte de perte de contrôle, renforcent quant à eux le taux d'abandon des traitements pharmaceutiques.

La stigmatisation liée à ces thérapies fait également défaut à l'adhésion.

Par ailleurs, l'ampleur de ces bénéfices reste limitée. Les techniques d'exposition (PE, CPT, EMDR...) offrent des bénéfices souvent seulement légèrement supérieurs aux thérapies non centrées sur le traumatisme (exemples : relaxation ou thérapie centrée sur la personne)<sup>69,104,109–111</sup>.

De surcroît, beaucoup d'essais cliniques excluent les patients avec comorbidités sévères, instables ou avec un risque suicidaire élevé, et exécutent leurs études avec des thérapeutes bien formés et avec un suivi intensif. En pratique courante, ces conditions sont rarement retrouvées. La qualité méthodologique des études reste mitigée, peu d'études présentant un risque de biais « faible »<sup>69</sup>.

Il manque des comparaisons directes efficaces entre thérapies psychologiques et pharmacologiques : de nombreux essais cliniques excluent certaines populations comme celles présentant des comorbidités et n'investiguent ainsi pas la meilleure option par type de traumatisme<sup>102,112</sup>

En conséquence, l'efficacité en pratique réelle est souvent moindre et l'exécution fidèle du protocole pose problème. Une différence de résultats est ainsi observable entre les essais contrôlés et la mise en œuvre en pratique générale.

Concernant la durabilité des effets, quelques données de recherche indiquent que les effets bénéfiques des psychothérapies se maintiennent jusqu'à 12 mois<sup>113</sup>, mais les preuves quantitatives à long terme restent globalement limitées.

Enfin, le manque d'intervenants formés aux différentes psychothérapies, les files d'attente et l'accès limité dans les zones rurales ou les pays à ressources limitées réduisent la faisabilité des recommandations.

## **VI. Émergence des thérapies chimio-facilitées**

Depuis le début du XXI<sup>e</sup> siècle, un intérêt scientifique renouvelé s'est manifesté sur l'intégration de substances psychoactives à visée thérapeutique dans la prise en charge des troubles psychiatriques résistants. Ces approches, appelées thérapies chimio-facilitées, reposent sur l'administration encadrée de substances modifiant temporairement l'état de conscience, en complément d'une psychothérapie structurée. Initialement explorées dans les années 1950-1970, notamment avec le LSD ou la psilocybine, ces interventions avaient été interrompues pour des raisons politiques et réglementaires, avant de connaître une résurgence fondée sur des données cliniques et neuroscientifiques contemporaines<sup>114</sup>.

Le principe fondamental de ces approches repose sur la synergie entre les effets neuropharmacologiques des substances, souvent à fort potentiel introspectif ou émotionnel, et un accompagnement thérapeutique spécifique visant à soutenir l'intégration des expériences vécues pendant la phase active du traitement. Ce cadre permettrait d'induire un état de plasticité psychologique transitoire, au cours duquel les patients seraient plus réceptifs au travail thérapeutique<sup>115</sup>. Cette perspective s'éloigne du modèle biomédical traditionnel qui sépare le traitement pharmacologique et l'intervention psychothérapeutique, pour proposer une approche intégrative, dans laquelle le médicament devient un facilitateur du processus thérapeutique et de changement.

Parmi les substances actuellement à l'étude figurent des composés très divers : empathogènes comme la MDMA, dissociatifs comme la kétamine, ou psychédéliques comme la psilocybine ou le LSD. Leur usage se distingue diamétralement de l'administration chronique de psychotropes conventionnels : il s'effectue en quelques séances uniques ou espacées, dans un cadre sécurisé, psychothérapeutiquement encadré, incluant préparation, accompagnement actif et phase d'intégration. Les objectifs ne se limitent pas à la suppression symptomatique mais visent à favoriser un réajustement durable des processus cognitifs, émotionnels et relationnels<sup>116</sup>.

## **VII. Problématique et objectif de cette thèse**

Le trouble de stress post-traumatique constitue une pathologie psychiatrique invalidante, manifestée par une reviviscence intrusive de l'événement traumatique, un évitement persistant, une hyperréactivité neurovégétative et des altérations négatives des cognitions et de l'humeur. Malgré l'existence de recommandations internationales

fondées sur des traitements validés, essentiellement les thérapies cognitivo-comportementales centrées sur le trauma et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS), une proportion importante de patients, estimée à plus de 30 %, ne répond pas de manière satisfaisante à ces approches<sup>117</sup>.

Ce constat d'impasse thérapeutique a conduit, au cours de la dernière décennie, à un regain d'intérêt pour des approches innovantes associant substances psychotropes et psychothérapie, dites thérapies chimio-facilitées. Celles-ci visent à exploiter la fenêtre d'ouverture émotionnelle, de plasticité psychique et de modulation neurobiologique induite par certaines molécules (MDMA, kétamine, etc.) pour potentialiser le processus psychothérapeutique. Elles proposent une redéfinition du rôle du médicament non plus comme agent correcteur d'un déséquilibre neurochimique chronique, mais comme catalyseur transitoire du changement psychique dans un cadre relationnel structuré.

Dans ce contexte d'essor scientifique et clinique, il apparaît nécessaire de mieux comprendre la place que ces thérapies pourraient occuper dans la prise en charge du TSPT, à la fois au regard des données actuelles, des mécanismes mis en jeu, et des perspectives à long terme.

Cette thèse se propose ainsi d'explorer l'apport actuel et futur des thérapies chimio-facilitées dans le traitement du TSPT, en s'appuyant sur les connaissances disponibles, l'analyse des essais en cours et les enjeux cliniques, éthiques et organisationnels qu'elles soulèvent.

## MATÉRIEL ET MÉTHODE

### A. Type de revue et objectif

Cette thèse repose sur une revue narrative de la littérature consacrée aux thérapies chimio-facilitées étudiées dans le traitement du trouble de stress post-traumatique. L'objectif était d'établir un état des connaissances actuelles concernant les principales substances évaluées dans cette indication, à savoir la MDMA, la kétamine, la psilocybine, le LSD et le propranolol, ainsi que d'analyser les enjeux cliniques, éthiques, réglementaires et les perspectives de leur intégration en pratique clinique.

### B. Sources documentaires

La recherche bibliographique a été réalisée principalement à partir de la base de données PubMed, sélectionnée en raison de sa large couverture de la littérature dans le domaine des sciences biomédicales. Les recherches ont été complétées par Lillocat, moteur de recherche documentaire de l'Université de Lille, permettant notamment l'accès aux articles en texte intégral, aux ouvrages de référence (ex : DSM, Vidal) et à certaines revues non directement accessibles via PubMed. De façon ponctuelle, d'autres sources ont été consultées lorsque cela était nécessaire, notamment ClinicalTrials.gov pour l'identification des essais cliniques en cours ainsi que des documents institutionnels ou réglementaires afin de préciser le statut de certaines molécules.

### C. Stratégie de recherche

Les recherches bibliographiques ont été réalisées entre juin 2025 et juillet 2026, la dernière actualisation de la littérature ayant été réalisée le 16 juillet 2026.

Les recherches ont été conduites à l'aide de différentes combinaisons de mots-clés en anglais, notamment : *"post-traumatic stress disorder", "PTSD", "MDMA", "ketamine", "psilocybin", "LSD", "propranolol", "psychedelic-assisted psychotherapy", "trauma-focused psychotherapy", "memory reconsolidation"* et *"clinical trial"*. Les opérateurs booléens **AND** et **OR** ont été utilisés afin d'affiner les stratégies de recherche et d'identifier les publications les plus pertinentes.

### D. Critères de sélection

Une attention particulière a été portée à la sélection d'articles récents afin de refléter l'évolution rapide de ce domaine de recherche. Les publications datant de moins de

dix ans ont été privilégiées et, lorsque cela était possible, les articles publiés au cours des cinq dernières années ont été retenus. Toutefois, certains travaux plus anciens ont été inclus en raison de leur caractère fondateur, notamment les premiers essais cliniques portant sur la MDMA ou les études de Brunet et collaborateurs concernant l'utilisation du propranolol dans le cadre de la reconsolidation mnésique.

Les critères d'inclusion comprenaient les articles originaux, essais cliniques, méta-analyses, revues systématiques, revues narratives et recommandations d'experts traitant des thérapies chimio-facilitées dans le TSPT en fonction de leur pertinence scientifique et de leur contribution à la compréhension de l'objectif de cette thèse.

Les publications ne présentant pas de lien direct avec cette thématique, dont le niveau de preuve apparaissait insuffisant, ainsi que les travaux redondants n'apportant pas d'éléments complémentaires à l'analyse n'ont pas été retenus.

Furent exclus les articles portant sur les troubles psychiatriques autres que le TSPT ou ses comorbidités, les publications sans résumé exploitable et celles dont le texte intégral n'était pas accessible via les ressources de l'Université de Lille.

## **E. Extraction et synthèse des données**

Les données extraites ont ensuite été analysées de manière qualitative afin de présenter, pour chaque molécule étudiée, les mécanismes d'action proposés, les principales données d'efficacité et de tolérance, les limites méthodologiques des études disponibles ainsi que les perspectives de recherche et d'intégration dans la prise en charge du TSPT.

La sélection des références n'a pas suivi une méthodologie de revue systématique mais visait à constituer un corpus représentatif des données les plus pertinentes et les plus récentes concernant les thérapies chimio-facilitées dans le trouble de stress post-traumatique.

## RÉSULTATS

### I. Définition, principe et cadre légal

#### A. Définition

Par « psychothérapies chimio-facilitées », on entend des interventions qui combinent une molécule psychoactive administrée dans un contexte médical contrôlé et une prise en charge psychothérapeutique structurée. L'objectif n'est pas l'effet récréatif mais d'utiliser cet état modifié de conscience induit pharmacologiquement pour faciliter l'engagement émotionnel, le retraitement du souvenir traumatique et l'intégration psychothérapeutique. Cette approche est distincte des usages non encadrés (récréatifs ou automédication) par son protocole, sa supervision clinique et sa finalité thérapeutique<sup>41,118</sup>.

#### B. Principes thérapeutiques

Dans le trouble de stress post-traumatique, les hypothèses mécaniques proposent :

- Une réduction de la peur et de l'évitement au moment de la réexposition permettant un travail thérapeutique plus soutenu ;
- Une (re)consolidation des circuits de la mémoire et des émotions susceptible de faciliter la réévaluation cognitive des souvenirs traumatiques ;
- Un effet facilitateur sur l'alliance thérapeutique et la mise en mot des expériences traumatiques (exemple de la MDMA favorisant l'empathie et le sentiment de sécurité)<sup>119</sup>.

#### C. Distinction clinique vs usage récréatif (cadre légal et éthique)

Il est essentiel de distinguer :

1. L'usage récréatif et non encadré : consommation hors du cadre médical – risques accrus (doses inconnues, contexte potentiellement dangereux, comorbidités non évaluées) et absence de suivi thérapeutique ;
2. La recherche clinique : essais contrôlés menés sous autorisation réglementaire avec critères rigoureux d'inclusion, suivi thérapeutique et protocoles de sécurité (monitoring cardiaque, exclusion de comorbidités sévères) ;
3. La thérapie médicalement encadrée : utilisation thérapeutique approuvée par les autorités, avec des professionnels formés, des bonnes pratiques cliniques appliquées, une traçabilité et une pharmacovigilance.

## **D. État des lieux réglementaire**

### **1. États-Unis**

La plupart des psychédéliques classiques (psilocybine, LSD) et la MDMA sont classés comme Schedule I par la DEA (possession illégale en-dehors des cadres autorisés par la réglementation fédérale)<sup>120</sup>. La kétamine est un anesthésique dissociatif approuvé (et non Schedule I) ; son usage thérapeutique (intraveineux, intranasal pour dépression) est encadré<sup>121</sup>.

La FDA a publié un draft guidance (2023) pour les essais cliniques portant sur les psychédéliques, montrant une reconnaissance réglementaire du domaine mais exigeant des standards rigoureux. Sur la base d'essais positifs, la thérapie assistée par MDMA a obtenu le statut de « breakthrough therapy »<sup>122</sup> dans les années précédentes et des demandes d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ont été déposées<sup>123</sup>. Cependant, la FDA a demandé des données additionnelles en 2024 et des comités ont émis des réserves, illustrant que l'acceptation réglementaire n'était pas automatique et dépendait de la qualité des données et de la gestion des risques<sup>124</sup>. Certains programmes d'accès élargi et usages compassionnels ont été mis en place pour la MDMA et d'autres substances, mais restent limités et strictement régulés<sup>125</sup>. Parallèlement, certains États (comme l'Oregon ou le Colorado) ont adopté des réformes de dépénalisation ou de cadre thérapeutique pour la psilocybine mais cela ne modifie pas le contrôle fédéral<sup>120,126</sup>.

### **2. France**

En France, les psychédéliques (MDMA, psilocybine, LSD) sont des substances illicites hors cadre autorisé. La recherche clinique est cependant possible sous autorisation [Comité de Protection des Personnes (CPP), Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM)], et des équipes universitaires et centres de recherche ont conduit ou conduisent des études. La littérature sur l'histoire et la réglementation française montre un regain d'intérêt scientifique mais un encadrement strict<sup>127</sup>.

Les essais doivent respecter les procédures nationales (autorisation, ANSM, CPP) et les protocoles incluent des critères de sécurité stricts. Il n'existe pas d'autorisation générale d'usage médical hors essai clinique pour la MDMA ou la psilocybine en France pour le moment.

### **3. Europe et autres pays**

Quelques juridictions ouvrent des voies d'accès contrôlées. Par exemple, l'Australie a autorisé, dans un cadre restreint, des prescriptions psychiatriques de MDMA pour le TSPT<sup>128</sup>.

## **II. Substances explorées dans le cadre du TSPT**

### **A. MDMA (3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine)**

#### **1. Études cliniques**

Ces dernières années, l'intérêt pour la thérapie assistée par MDMA comme traitement pour le trouble de stress post-traumatique s'est accentué. Des essais contrôlés, notamment de phase 2 et 3, ainsi que des méta-analyses récentes, suggèrent que cette approche pourrait offrir une alternative ou un complément aux traitements actuels, mais des préoccupations de sécurité et méthodologiques freinent encore sa mise en application réglementaire.

Une méta-analyse publiée en 2024 a examiné des essais contrôlés randomisés comparant la thérapie assistée par MDMA à des placebos ou des doses inactives chez des patients atteints de TSPT chronique ou résistant aux traitements. Elle rapporte une réduction significative du score de sévérité de la CAPS-5 chez les patients traités par MDMA comparés aux contrôles (SMD -1.10, 95% CI: -1.62 to -0.59). Les taux de réponse (RR 1.59, 95% CI: 1.22, 2.08) et de rémission (RR 2.32, 95% CI: 1.47 to 3.66) étaient significativement plus élevés dans le groupe traité par MDMA par rapport aux contrôles<sup>129</sup>.

Une autre revue systématique et méta-analyse de 2023 a sélectionné 7 essais contrôlés randomisés et ses résultats ont révélé que la psychothérapie assistée par MDMA réduisait efficacement la variation du score à l'échelle d'évaluation du TSPT comparativement à un placebo ou un groupe témoin<sup>130</sup>.

Par ailleurs, un article de Balwinder Singh évoque que des essais contrôlés randomisés de phase 3 menés par Lykos Therapeutics / MAPS avaient démontré que près de 70% des participants de l'étude ne répondaient plus aux critères diagnostiques du TSPT à la fin du protocole, selon des données publiées en 2021 et 2023<sup>131</sup>.

## **2. Mécanismes de facilitation thérapeutique de la MDMA : effets prosociaux et anxiolytiques dans le TSPT**

Au-delà de son efficacité symptomatique évoqué plus tôt, la MDMA joue un rôle crucial en tant que facilitateur psychothérapeutique dans le traitement du TSPT. Ses effets pharmacologiques, notamment prosociaux, anxiolytiques et modulant la peur, favorisent la réouverture des circuits émotionnels liés au traumatisme et rendent le travail psychothérapeutique plus aisé et moins aversif pour le patient<sup>132</sup>.

### **a. Neurobiologie de l'effet prosocial**

La MDMA agit en augmentant la libération de sérotonine (5-HT), de dopamine, et de noradrénaline, tout en stimulant la libération d'ocytocine et de prolactine (neurohormones impliquées dans le lien social, la confiance et l'attachement)<sup>133,134</sup>.

L'ocytocine joue particulièrement un rôle déterminant dans les comportements prosociaux et la régulation du stress social ; son augmentation est corrélée à une perception accentuée de sécurité interpersonnelle et à une réduction de la vigilance sociale<sup>135,136</sup>.

Ces effets hormonaux et neuromodulateurs favorisent un état de connexion émotionnelle et de confiance augmentée envers le thérapeute, réduisant ainsi la distance émotionnelle couramment observée chez les patients traumatisés. Plusieurs études d'imagerie cérébrale montrent d'ailleurs une augmentation de la connectivité entre l'amygdale et le cortex préfrontal médian, associée à une meilleure régulation émotionnelle<sup>137,138</sup>. Cet aspect fonctionnel pourrait expliquer pourquoi la MDMA facilite le rappel de souvenir traumatique sans la surcharge émotionnelle associée.

### **b. Atténuation de la peur et de l'hyperactivation amygdalienne**

Dans le TSPT, les circuits de la peur sont hyperactivés, particulièrement au niveau de l'amygdale et du tronc limbique. La MDMA s'avère réduire la réactivité amygdalienne<sup>133</sup> aux stimuli menaçants tout en augmentant l'activité du cortex préfrontal ventromédian, siège du contrôle émotionnel et cognitif<sup>139</sup>. Ce rééquilibrage permet ainsi au patient de se remémorer des événements traumatiques sans en être submergé par la détresse émotionnelle, processus central utilisé dans les thérapies d'exposition ou de retraitement des souvenirs.

Un article de Kamboj et al. (2015) rapporte que les participants arrivaient à exprimer leur traumatisme avec plus de compassion et moins de honte ou de colère<sup>140</sup>.

Cet effet est confirmé par les travaux expérimentaux de Bedi et al. admettant que la

MDMA diminuait la sensibilité aux stimuli menaçants et augmentait la tolérance à l'émotion négative<sup>141,142</sup>.

Les observations cliniques et les rapports subjectifs des effets prosociaux de la MDMA suggèrent fortement que la relation thérapeutique améliorée au cours de la psychothérapie assistée par MDMA est un médiateur important pour des résultats positifs ; cependant, étant donné que la MDMA potentialise la libération de monoamines et que la psychothérapie repose sur le traitement des souvenirs traumatiques, il est possible que la MDMA puisse également réduire les symptômes du TSPT par une reconsolidation altérée de la mémoire ou par un apprentissage et une rétention facilités de l'extinction de la peur<sup>143</sup>.

#### **c. Diminution de l'anxiété et facilitation du processus introspectif**

Subjectivement, la MDMA induit un état de sérénité, d'ouverture et de confiance (distincts de l'euphorie observée dans les usages récréatifs). Cet état émotionnel sécurisant est décrit comme une « fenêtre de tolérance » élargie : les patients sont capables de se remémorer leurs souvenirs traumatiques sans évitement ou dissociation, essentiel dans la thérapie du TSPT<sup>144</sup>.

Les études issues d'essais de phase 2 montrent que les participants évoquent une meilleure capacité à se connecter à leurs émotions, à éprouver de l'empathie envers eux-mêmes et à donner un sens à l'expérience traumatique. Ces éléments corroborent les théories du retraitement émotionnel et de la reconsolidation mnésique, où la réactivation d'un souvenir sous un état émotionnel stable favorise sa « re-codification » et la réduction de sa charge affective<sup>144,145</sup>.

#### **d. Interaction avec la psychothérapie**

La MDMA n'agit pas comme un médicament avec des effets directs sur les symptômes mais comme un catalyseur associé au processus psychothérapeutique. L'expérience des protocoles MAPS montre que l'efficacité du traitement repose sur cette synergie entre l'état induit neurologiquement et le cadre thérapeutique. L'état anxiolytique conjugué à l'effet prosocial facilite de ce fait la verbalisation des émotions, la réintégration du souvenir traumatique et la restructuration psychique<sup>144</sup>.

Par conséquent, on peut conclure que la MDMA ne supprime pas la détresse émotionnelle du souvenir mais permet de mieux l'affronter et de la transformer en une expérience narrative intégrée.

La méta-analyse de Højlund et al. (2025)<sup>146</sup> suggère que la psychothérapie assistée par MDMA peut constituer une option de traitement efficace pour le TSPT en réduisant les symptômes principaux, les symptômes dépressifs et les troubles du sommeil, et en améliorant le fonctionnement, sans augmentation du taux d'abandon toutes causes confondues par rapport aux groupes témoins. Toutefois, il est important de noter que l'effet de la psychothérapie n'a pas pu être dissocié à celui de celui de la MDMA, aucune étude n'ayant administré la MDMA sans psychothérapie (Madero et Alvarez, 2023<sup>147</sup>). La levée de l'insu, tant pour le patient que pour le thérapeute, pourrait par ailleurs influencer différemment la nature et la qualité de la thérapie dispensée selon les groupes.

### **3. Résultats et précautions**

#### **a. Bénéfices cliniques observés**

Au-delà de la réduction statistique des scores symptomatiques, les bénéfices cliniques de la thérapie assistée par MDMA ne se limitent pas à celle-ci et se caractérisent également par des changements qualitatifs du fonctionnement psychique. On y trouve ainsi une meilleure régulation des émotions, une restructuration plus cohérente du récit traumatique et une amélioration des relations interpersonnelles.

Des essais de phase 3 montrent une réduction significative des scores CAPS-5 avec des taux de rémission atteignant 67% dans le groupe MDMA-AT contre 32% dans le groupe placebo après 3 séances (Mitchell and al., 2021<sup>148</sup>).

Les suivis longitudinaux indiquent également un maintien des bénéfices thérapeutiques jusqu'à 12 mois post-traitement, sans nécessité de doses d'entretien. Cette persistance des effets distingue ainsi la MDMA-AT des approches pharmacologiques conventionnelles<sup>145</sup>.

Cependant, ces bénéfices ne sont ni homogènes ni universels. Une proportion de patients demeure symptomatique ou présente des réponses partielles, ce qui indique que la MDMA-AT ne constitue pas une solution unique, mais une intervention potentiellement utile dans des indications ciblées.

#### **b. Précautions cliniques et risques potentiels**

##### *a) Sécurité physiologique et effets indésirables*

Même si les essais cliniques ont généralement rapporté une bonne tolérance, certains

risques doivent néanmoins être surveillés :

- Effets cardiovasculaires transitoires : la MDMA peut entraîner une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, exigeant une surveillance médicale adaptée pendant la séance ;
- Effets aigus fréquents : nausées, fatigue, tension musculaire, anxiété, bruxisme, céphalées ou agitation peuvent survenir et doivent être anticipés dans le cadre clinique<sup>119,149,150</sup>.

Ces réactions sont surveillées en milieu clinique mais des antécédents de maladies cardiovasculaires, d'hypertension non contrôlée ou des prédispositions neurologiques peuvent constituer des contre-indications à l'inclusion.

#### *b) Potentiel d'abus et risques neurotoxiques*

Bien qu'aucune dépendance ou abus n'ait été constaté dans les essais cliniques contrôlés, une partie de la littérature met en garde contre le potentiel d'abus de la MDMA en dehors d'un contexte thérapeutique (usage récréatif notamment), avec des risques de comportements compulsifs ou de tolérance<sup>130</sup>.

Les inquiétudes concernant la neurotoxicité liée notamment à une consommation non surveillée, qui n'a pas été observée dans les protocoles encadrés, restent étudiées en pharmacovigilance<sup>150</sup>.

#### *c) Limites méthodiques des essais*

Plusieurs précautions méthodologiques sont soulignées dans la littérature :

- La difficulté à maintenir l'aveugle (blinding) : les effets perceptibles de la MDMA compliquent ce maintien de l'aveugle et peuvent biaiser les auto-évaluations<sup>131</sup> ;
- L'hétérogénéité des interventions : les protocoles varient entre les différents centres (dosages, nombre, suivis...) et peuvent affecter l'homogénéité des résultats<sup>129</sup> ;
- Les données de suivi à long terme encore limitées : bien que certaines analyses aient suggéré une durabilité des bénéfices entre 6 et 12 mois, des données plus robustes sur le long terme et l'impact réel sur la qualité de vie restent en cours d'exploration<sup>151</sup>.

#### *d) Décisions réglementaires et implication clinique*

Malgré les résultats prometteurs, les autorités comme la FDA ont demandé des données complémentaires sur la sécurité, notamment sur la possibilité de biais,

l'extension de suivi et l'évaluation stricte des effets indésirables, avant une approbation formelle<sup>131</sup>.

#### **4. Synthèse**

En synthèse, la psychothérapie assistée par la MDMA est actuellement l'approche chimio-facilitée bénéficiant du niveau de preuve le plus élevé dans le traitement du TSPT. Les essais contrôlés randomisés de phase II et III, ainsi que les méta-analyses récentes, montrent une amélioration significative des symptômes et des taux de rémission supérieurs à ceux observés dans les groupes témoins. Toutefois, ces résultats concernent une intervention associant systématiquement la MDMA à une psychothérapie structurée, ce qui ne permet pas de distinguer précisément l'effet pharmacologique propre de la molécule de celui du dispositif psychothérapeutique. Malgré des résultats très encourageants, des données complémentaires demeurent nécessaires afin de confirmer la sécurité à long terme, la reproductibilité des résultats et la place de cette approche dans la stratégie thérapeutique du TSPT.

### **B. Kétamine**

#### **1. Mécanisme d'action via NMDA**

La kétamine est un anesthésique dissociatif utilisé cliniquement depuis des décennies et a récemment émergé comme traitement prometteur dans plusieurs troubles psychiatriques, notamment la dépression résistante et le trouble de stress post-traumatique<sup>152</sup>. Contrairement aux approches pharmacologiques classiques, les effets de la kétamine reposent d'une part sur son action antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), modifiant profondément la plasticité synaptique et les circuits neuronaux impliqués dans la mémoire traumatique, la régulation émotionnelle et l'intégration cognitive du souvenir<sup>153</sup>.

##### **a. Récepteurs NMDA : cible principale de la kétamine**

La kétamine agit principalement comme antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA, un sous-type de récepteur du glutamate. En bloquant ces récepteurs, la kétamine diminue l'excitotoxicité glutamatergique, perturbant temporairement la transmission excitatrice excessive observée dans certaines formes chroniques de stress et de consolidation mnésique et pathologique.

Cette inhibition conduit à une cascade de réponses neurobiologiques, notamment une augmentation transitoire des niveaux de glutamate extracellulaire dans le cortex préfrontal, une stimulation des récepteurs AMPA (autre type de récepteur au

glutamate), et une activation des voies de signalisation impliquant mTOR (mammalian target of rapamycin), favorisant la néosynthèse de protéines synaptiques et la plasticité neuronale<sup>153</sup>.

#### **b. Plasticité synaptique, reconsolidation de la mémoire et extinctions**

Dans les modèles précliniques, l'antagonisme des récepteurs NMDA par la kétamine se traduit par une modulation de la plasticité synaptique, notamment dans les régions clés du TSPT à savoir l'hippocampe, l'amygdale et le cortex préfrontal.

Cette modulation favorise l'extinction de la peur en facilitant la formation de nouvelles représentations mnésiques moins chargées émotionnellement et l'augmentation de la formation de dendrites et de synapses réduisant les effets délétères du stress chronique sur la connectivité neuronale<sup>153</sup>.

#### **c. Psychothérapie combinée à la kétamine dans le TSPT**

La potentielle synergie entre la modulation NMDA induite par la kétamine et le travail psychothérapeutique s'appuie sur plusieurs observations clefs à savoir que la kétamine peut faciliter l'accès émotionnel aux souvenirs traumatiques en diminuant temporairement les barrières inhibitrices et l'anxiété associée à l'évocation du traumatisme<sup>154</sup>. Aussi, elle peut créer une fenêtre de plasticité accrue, où les processus thérapeutiques de désensibilisation, de réinterprétation cognitive ou de consolidation mnésique sont plus efficaces. Enfin, elle favorise un climat affectif permettant une réorganisation réflexive de l'expérience traumatique<sup>154</sup>.

#### **d. Effets rapides et implication des récepteurs NMDA**

Contrairement à la plupart des antidépresseurs classiques qui nécessitent plusieurs semaines avant de produire des effets cliniques, la kétamine est associée à des effets rapides, de l'ordre de quelques heures à plusieurs jours, en particulier chez les patients présentant une composante dépressive marquée.<sup>155</sup>

Cet effet rapide est attribué à l'inhibition des récepteurs NMDA sur les interneurons GABAergiques, ce qui conduit à une désinhibition du réseau glutamatergique cortical, une augmentation du glutamate extracellulaire puis une activation compensatoire des récepteurs AMPA et de cascades de plasticité.<sup>153,155</sup>.

## **2. Études cliniques**

#### **a. Kétamine dans la dépression comorbide au trouble de stress post-traumatiques**

La dépression constitue une comorbidité fréquente et cliniquement significative au

trouble de stress post-traumatique, aggravant la souffrance psychique, altérant le fonctionnement et complexifiant la réponse aux traitements standards. Dans ce contexte, la kétamine, par son action rapide et atypique, notamment via les récepteurs NMDA, a été étudiée spécifiquement pour ses effets sur les symptômes dépressifs associés au TSPT, en complément ou indépendamment de son impact sur les symptômes post-traumatiques.

Dans une étude de Johnson et al. (2025)<sup>156</sup>, des patients atteints de TSPT ont été traités par 4 perfusions intraveineuses de kétamine (0,5-0,75 mg/kg). L'objectif était d'évaluer si la présence d'un TSPT modifiait l'efficacité antidépresseur de la kétamine chez les patients souffrant de dépression résistante. Les résultats montrent une réduction significative des scores dépressifs au fil des perfusions ( $p < 0.0001$ ) sans interaction significative entre la comorbidité TSPT et la réponse antidépresseur ( $p = 0.895$ ), ce qui suggère que la présence d'un TSPT comorbide n'atténue pas l'efficacité antidépresseur de la kétamine. Par ailleurs, des améliorations significatives des symptômes traumatiques ont été observées sur toutes les dimensions du PCL-5, avec des tailles d'effet modérées à importantes. Ces résultats impliquent que la kétamine peut réduire simultanément les symptômes dépressifs et traumatiques chez les patients souffrant de trouble dépressif résistant avec TSPT comorbide.

#### **b. Kétamine comme adjuvant à la psychothérapie dans le TSPT**

Une étude de Topel et Ciccone (2025)<sup>157</sup> reposant sur une revue rétrospective de dossiers cliniques provenant d'une pratique privée de psychothérapie examine des données de 8 patients adultes atteints de TSPT ayant reçu une administration sublinguale de kétamine à faible dose (37.5-75 mg) pendant les phases actives de reprocessing de l'EMDR après activation du souvenir traumatique combiné à des sessions d'EMDR centrées sur la reconsolidation des mémoires traumatiques et de la réduction des réponses de peur inadaptées.

Les symptômes de TSPT et l'altération fonctionnelle ont été mesurés à l'aide de l'International Trauma Questionnaire (ITQ) avant le début de la prise en charge et après 4 séances combinées kétamine + EMDR. Les résultats rapportés sont statistiquement significatifs malgré le faible effectif. Une diminution marquée des symptômes de TSPT a été retrouvée avec une baisse significative des scores ITQ pré et post-traitement ( $M = 9.88$ ),  $t(7) = 3.21$ ,  $p < 0.05$  avec un effet de grande taille ( $g = 1.01$ ). Aussi, une amélioration du fonctionnement global, indiquée par une réduction significative des scores de détérioration fonctionnelle a été distinguée par une

réduction significative des scores de détérioration fonctionnelle (baseline  $M = 8.50$  vs post  $M = 5.25$ ,  $t(7) = 2.60$ ,  $p < 0.05$  ; effet large  $g = 0.82$ ).

Les retours subjectifs recueillis via questionnaire montrent une réduction de la peur, une augmentation de la clarté émotionnelle et de l'autocompassion, ainsi qu'une diminution de la résistance au traitement, avec des effets indésirables minimes rapportés.

Cependant, la petite taille de l'échantillon ( $n = 8$ ) doit faire considérer l'étude comme préliminaire et exploratoire, d'autant plus avec l'absence de groupe contrôle et de la nature rétrospective de la collecte des données.

Un essai clinique ouvert de Feder et al. (2025)<sup>158</sup> apporte une contribution importante à la littérature émergente sur la combinaison de la kétamine avec une psychothérapie dans le trouble de stress post-traumatique. Dans cette étude, des patients atteints d'un TSPT sévère et chronique ont reçu une séquence de perfusions intraveineuses de kétamine (0.5 mg/kg) en adjonction avec une psychothérapie d'exposition par l'écriture pendant 3 semaines (4 perfusions avant le début de l'exposition).

Les résultats montrent une réduction cliniquement significative et d'ampleur importante des symptômes de TSPT par une diminution des scores CAPS-5 passant en moyenne d'un état sévère en pré-traitement (baseline mean CAPS-5 = 41.6 [SD = 6.2]) à des niveaux modérés à 12 semaines après l'intervention combinée (CAPS-5 = 20.8 [14.8], Cohen  $d$  [95% CI] = 1.9 [1.0–2.8],  $P < 0.001$ ). Parmi les 14 participants inclus, 69 % ont été considérés comme répondeurs ( $\geq 30\%$  d'amélioration des scores), avec une durabilité des améliorations observée chez environ 61.5 % des patients jusqu'à 6 mois après la fin du traitement.

Ces résultats préliminaires suggèrent que la kétamine peut agir comme un adjuvant pharmacologique facilitant le processus psychothérapeutique, possiblement par l'amélioration de l'engagement des patients aux tâches d'exposition et la réduction de l'évitement émotionnel, qui sont des obstacles fréquents à la réussite des psychothérapies centrées sur le traumatisme.

Cependant, l'absence d'un groupe contrôle limite la possibilité de conclure de façon certaine l'effet synergique spécifique de l'association.

Enfin, une revue systématique de Kew et al. (2023)<sup>159</sup> explorant l'association de la kétamine et la psychothérapie dans divers troubles psychiatriques dont le trouble de stress post-traumatique propose une synthèse de la littérature scientifique. La revue inclut ainsi 19 études pour un total de 1008 sujets répartis selon les différents

protocoles et modalités d'administration de la kétamine (intraveineuse, intramusculaire, orale/sublinguale).

Cinq études associent la kétamine et la psychothérapie dans le trouble de stress post-traumatique :

Pradhan et al. (2017)<sup>160</sup> ont conduit un essai pilote randomisé, contrôlé et en double aveugle auprès de 10 patients présentant un TSPT. Les participants recevaient une perfusion unique de kétamine (0.5 mg/kg) ou de placebo, associée dans les deux groupes à une psychothérapie TIMBER (*Trauma Interventions using Mindfulness Based Extinction and Reconsolidation*), dispensée trois fois au cours de la première semaine puis hebdomadairement jusqu'à la dixième semaine. L'étude ne retrouve pas de différence significative entre les groupes concernant l'évolution des symptômes de TSPT évalués par les échelles CAPS et PCL.

Dans une seconde étude, Pradhan et al. (2018)<sup>161</sup> reprennent ce protocole chez 20 patients. À 24 heures de la perfusion, une amélioration importante des symptômes est observée dans les deux groupes, sans différence significative entre la kétamine et le placebo. Toutefois, les auteurs rapportent un maintien plus prolongé de l'amélioration dans le groupe ayant reçu la kétamine, avec une durée moyenne de l'effet de 34.44 jours contre 16.50 jours dans le groupe comparateur.

Dans l'essai ouvert de Shiroma et al. (2020)<sup>162</sup>, 10 patients combinent des perfusions hebdomadaires de kétamine (0.5 mg/kg) à de la thérapie par exposition à 24 heures. Les résultats rapportent une amélioration significative des scores CAPS-5 au fil du traitement ( $t_{11} = 4.21$ ,  $p = 0.001$  ; effet  $d = 1.21$ ) évoquant une forte réduction des symptômes de TSPT associée à cette combinaison.

Keizer et al. (2020)<sup>163</sup> étudient ensuite un échantillon de 11 sujets avec administration continue de kétamine sur plusieurs heures associée à une thérapie d'exposition intensive sur 5 jours et montrent une diminution significative des scores PCL-5 avec un effet de grande taille ( $d = 1.44$ ).

Plus récemment, Davis et al. (2021)<sup>164</sup> propose une analyse rétrospective d'administration sublinguale de 100 à 200 mg du médicament combiné à la thérapie body-centered (BCT) sur 18 patients. Celle-ci rapporte une amélioration non

significative mais modérée des scores TSPT ( $d = -0.48$ ).

### **3. Limitations**

Malgré les résultats globalement encourageants, les études ayant évalué l'association de la kétamine à la psychothérapie dans le trouble de stress post-traumatique présentent des limites méthodologiques qui empêchent la généralisation de leurs conclusions.

La revue systématique de Kew et al.<sup>159</sup> met en évidence l'hétérogénéité des protocoles constituant l'un des principaux obstacles à l'interprétation des résultats. Les études diffèrent considérablement que ce soit au niveau des modalités d'administration de la kétamine (voie intraveineuse, sublinguale, doses uniques ou répétées) qu'aux types de psychothérapies (Prolonged Exposure, EMDR, thérapies corporelles, protocoles intégratifs) ainsi qu'au moment de l'administration de la kétamine par rapport aux séances psychothérapeutiques. Ces variabilités rendent difficile l'identification des paramètres réellement responsables des améliorations observées et empêchent les comparaisons directes entre les études.

Une seconde limite importante concerne la taille réduite des échantillons. L'étude de Shiroma et al.<sup>162</sup> combinant des perfusions de kétamine à la thérapie d'exposition prolongée ne comprenait qu'une dizaine de participants. De même, l'étude de Keizer et al.<sup>163</sup> reposait sur un effectif très limité. Ces faibles tailles d'échantillons diminuent la puissance statistique des analyses et augmentent le risque de surestimation des effets thérapeutiques. Cela limite la généralisation des résultats à l'ensemble des patients atteints de trouble de stress post-traumatique, notamment ceux présentant des formes complexes ou comorbides.

Par ailleurs, de nombreuses études publiées jusqu'à présent reposent sur un type ouvert ou non contrôlé. En l'absence de groupe comparateur recevant soit la kétamine seule, soit la psychothérapie seule, il reste compliqué de déterminer si les bénéfices observés sont le résultat d'un véritable effet synergique entre la substance et la psychothérapie ou simplement l'effet distinct de l'une ou l'autre intervention. Cette limite est par ailleurs importante dans le contexte du trouble de stress post-traumatique où les psychothérapies centrées sur le trauma possèdent déjà une efficacité démontrée<sup>159</sup>.

Également, l'étude de Topel et Ciccone<sup>157</sup> illustre plusieurs limites fréquentes dans ce

domaine de recherche, à savoir le nombre restreint de patients (N=8) sur une analyse rétrospective sans randomisation ni groupe contrôle. De plus, l'étude monocentrique expose l'étude à un biais de sélection et diminue la validité externe des résultats. Enfin, les auteurs, eux-mêmes développeurs de la méthode KA-EMDR, constituent une source potentielle de conflit d'intérêts à prendre en compte lors de l'interprétation des résultats.

Une autre limite fréquemment relevée concerne le manque de standardisation des psychothérapies utilisées. Certaines études utilisent des thérapies validées comme la thérapie prolongée mais d'autres utilisent des approches moins standardisées ou spécifiquement développées pour l'association à la kétamine. Cette pluralité complique l'évaluation de la contribution spécifique de la psychothérapie aux effets observés et limite la reproductibilité des résultats<sup>159</sup>.

En outre, les données sur le maintien des bénéfices à long terme restent insuffisantes. Si plusieurs études rapportent des améliorations cliniques significatives à court terme, peu d'entre elles disposent d'un suivi prolongé permettant d'évaluer la persistance des effets thérapeutiques, la nécessité d'administrations répétées ou la prévention des rechutes. Cette question est particulièrement importante dans le trouble de stress post-traumatique où la chronicité des symptômes constitue l'un des principaux enjeux thérapeutiques<sup>159</sup>.

En définitive, les résultats actuels soutiennent l'hypothèse selon laquelle la kétamine pourrait agir comme facilitateur des processus psychothérapeutiques dans le trouble de stress post-traumatique. Néanmoins, les limites méthodologiques récurrentes justifient la réalisation d'essais contrôlés randomisés de plus grande ampleur afin de déterminer avec précision la valeur ajoutée de la psychothérapie assistée par kétamine par rapport aux traitements conventionnels.

#### **4. Synthèse**

En synthèse, les études actuellement disponibles évaluent la kétamine comme adjuvant de psychothérapies centrées sur le traumatisme, principalement l'EMDR et les thérapies d'exposition, la molécule étant administrée avant ou au cours des séances afin de potentialiser le travail psychothérapeutique. Les données disponibles dans le TSPT reposent essentiellement sur des études pilotes, des essais ouverts et des analyses rétrospectives, correspondant à un niveau de preuve encore

limité. Elles rapportent une amélioration des symptômes du TSPT et du fonctionnement global, avec un profil de tolérance globalement satisfaisant dans les protocoles étudiés. Toutefois, l'hétérogénéité des modalités d'administration et des approches psychothérapeutiques, les faibles effectifs et l'absence fréquente de groupe contrôle limitent la portée de ces résultats. Enfin, la combinaison systématique de la kétamine avec une psychothérapie ne permet pas de distinguer clairement l'effet pharmacologique propre de la molécule de celui du dispositif psychothérapeutique. Ainsi, si cette approche apparaît prometteuse, sa place dans la prise en charge du TSPT reste à préciser par des essais contrôlés randomisés de plus grande ampleur.

## **C. Psychédéliques classiques : Psilocybine et LSD**

### **1. Généralités et classifications pharmacologiques**

Les psychédéliques classiques regroupent plusieurs substances dont les principales sont la psilocybine, le diéthylamide de l'acide lysergique (LSD) et la N,N-diméthyltryptamine (DMT). Contrairement à la MDMA évoquée précédemment, qui est classée parmi les entactogènes, ces molécules partagent un mécanisme d'action commun reposant sur l'agonisme des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub>.

Ces substances sont réputées pour leurs effets psychologiques tels que les hallucinations, les expériences de sortie du corps, les prises de consciences profonde et libérations émotionnelles, ainsi que des expériences à caractère mystique<sup>165</sup>.

Depuis une quinzaine d'années, ces substances connaissent un regain d'intérêt en psychiatrie en raison de leur potentiel thérapeutique dans plusieurs troubles mentaux, notamment la dépression résistante, les troubles anxieux et les addictions. Cependant, leur développement clinique dans le trouble de stress post-traumatique reste récent et moins avancé que celui de la MDMA cité précédemment<sup>166</sup>.

#### **a. Psilocybine**

La psilocybine est le psychédélique classique le plus étudié à l'heure actuelle. C'est un alcaloïde naturellement présent dans plusieurs espèces de champignons du genre *Psilocybe*. Après administration orale, elle est rapidement déphosphorylée en psilocine, son métabolite pharmacologiquement actif, traversant la barrière hémato-encéphalique pour y exercer ses effets principalement par agonisme des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub>. Grâce à son profil pharmacocinétique, sa durée d'action modérée (2 à 4 heures) et la standardisation des formulations utilisées en recherche clinique, la psilocybine est devenue la molécule de référence parmi les psychédéliques classiques dans les essais thérapeutiques actuels<sup>166,167</sup>.

Toutefois, le développement clinique de la psilocybine dans le trouble de stress post-traumatique est limité. Les données actuellement disponibles reposent essentiellement sur des études précliniques, des revues de la littérature et un nombre restreint d'essais pilotes. À ce jour, aucun essai clinique de phase III n'a été réalisé dans cette indication. Les auteurs des revues récentes considèrent néanmoins que les propriétés pharmacologiques de la psilocybine justifient la poursuite des recherches, tout en soulignant la nécessité de conduire des essais contrôlés randomisés afin de préciser son efficacité et son profil de sécurité chez les patients atteints de trouble de stress post-traumatique<sup>168</sup>.

#### **b. Diéthylamide de l'acide lysergique (LSD)**

Le diéthylamide de l'acide lysergique, communément connu sous l'abréviation LSD, est un psychédélique classique synthétisé pour la première fois par le chimiste suisse Albert Hofmann à partir de l'acide lysergique, un composé dérivé de l'ergot de seigle (*Claviceps purpurea*). Comme les autres psychédéliques classiques, il exerce ses effets par agonisme partiel des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub>, mais il présente également une affinité pour plusieurs autres récepteurs sérotoninergiques, dopaminergiques et adrénergiques, contribuant à son profil pharmacologique particulier<sup>41</sup>.

Le LSD a suscité un intérêt grandissant en psychiatrie dans les années 1950 et 1960 avant que des restrictions réglementaires conduisent à l'arrêt quasi complet de la recherche clinique pendant plusieurs décennies.

Depuis les années 2000, cette molécule connaît un regain d'intérêt scientifique, principalement dans le traitement des troubles anxieux, de la dépression et des troubles liés à l'usage des substances. Cependant, le nombre d'essais cliniques modernes demeure clairement inférieur à celui consacré à la psilocybine<sup>41</sup>.

Concernant le trouble de stress post-traumatique, les données disponibles restent très limitées. À ce jour, aucun essai clinique randomisé moderne n'a évalué le LSD dans cette indication. Les connaissances reposent essentiellement sur des études historiques réalisées avant la définition diagnostique actuelle du trouble de stress post-traumatique, des travaux pré-cliniques ainsi que des revues de la littérature. Les auteurs soulignent ainsi que, malgré un profil pharmacologique justifiant la poursuite des recherches, les données cliniques sont actuellement insuffisantes pour confirmer

l'efficacité du LSD dans le traitement du trouble de stress post-traumatique<sup>41,169</sup>.

## **2. Mécanismes potentiels : modification de la perception et neuroplasticité**

Les psychédéliques classiques, comme la psilocybine et le LSD, entraînent des altérations profondes transitoires de la perception et de l'expérience consciente.

Les progrès de la neuroimagerie fonctionnelle ont permis de mieux comprendre les bases neurologiques de ces effets.

Les données disponibles suggèrent que ces substances n'agissent pas sur une région cérébrale unique mais reposent sur la réorganisation transitoire de la communication entre les principaux réseaux fonctionnels du cerveau, modifiant ainsi la manière dont les informations sensorielles, émotionnelles et cognitives sont intégrées<sup>170,171</sup>.

Dans une méta-analyse publiée en 2024, Shinokuza et al. ont proposé une approche intégrative combinant les données issues de la pharmacologie moléculaire, de la neuroimagerie fonctionnelle et de la phénoménologie afin de mieux comprendre les effets psychédéliques classiques<sup>171</sup>.

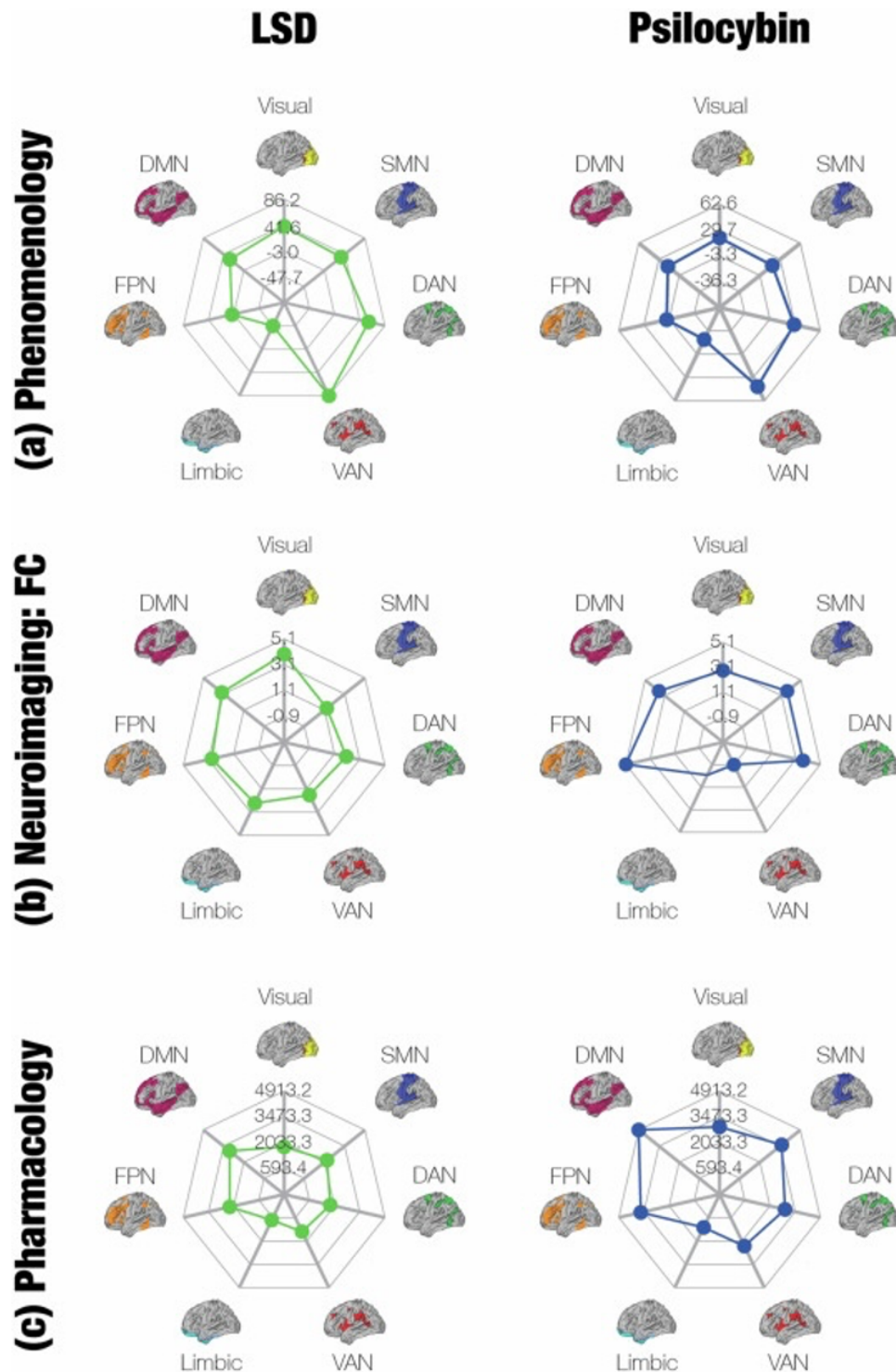
Les auteurs confirment que la psilocybine et le LSD partagent une cible pharmacologique principale commune, à savoir les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2A</sub>, tout en présentant des différences de signalisation intracellulaire. En particulier, le LSD induit une activation plus importante de la voie de l'inositol phosphate, suggérant que des profils de signalisation distincts peuvent conduire à des effets subjectifs partiellement différents malgré une cible réceptrice commune<sup>171</sup>.

Sur le plan neurofonctionnel, plusieurs études de neuro-imageries ont mis en évidence une diminution de la connectivité au sein du réseau du mode par défaut (Default Mode Network, DMN), associée à une connectivité sensorielle et thalamo-corticale accrue, réseaux cérébraux normalement fonctionnellement séparés. Cette réorganisation transitoire des réseaux fonctionnels est corrélée aux expériences subjectives d'altération du soi, de la dissolution des frontières perceptives et de la modification du traitement des stimuli sensoriels, suggérant une désorganisation contrôlée de l'activité cérébrale intégrée<sup>170,171</sup>.

Sur le plan phénoménologique, les deux psychédéliques révèlent une grande similitude entre les corrélats neuronaux de leurs effets subjectifs. Toutefois, il apparaît que le LSD est associé à des altérations visuelles plus importantes que la psilocybine, notamment pour la dimension de « restructuration visionnaire » évaluée par l'échelle 5-Dimensional Altered States of Consciousness (5D-ASC). Les auteurs soulignent néanmoins que les relations entre l'activation des récepteurs sérotoninergiques 5-

HT<sub>2A</sub>, les modifications de la connectivité fonctionnelle (FC) cérébrale et les effets subjectifs des substances demeurent complexes et ne peuvent être expliquées par un mécanisme unique<sup>170,171</sup>.

L'intensité de l'effet des psychédéliques sur les différentes dimensions est présentée dans le schéma 2.



**FIGURE 2 :** COMPARAISON DES EFFETS PSYCHÉDÉLIQUES (ASC) AU NIVEAU DES CORRÉLATS NEURONAUX DE LA PHÉNOMÉNOLOGIE (A), DE LA NEUROIMAGERIE (B) ET DE LA PHARMACOLOGIE (C) AU SEIN DES 7 RÉSEAUX DE YEO (REPRODUIT DE « SYNERGISTIC, MULTI-LEVEL UNDERSTANDING OF PSYCHEDELICS: THREE SYSTEMATIC REVIEWS AND META-ANALYSES OF THEIR PHARMACOLOGY, NEUROIMAGING AND PHENOMENOLOGY » PAR SHINOKUZA K. ET AL, 2024, TRANSLATIONAL PSYCHIATRY, 14(1), 485<sup>171</sup>)

### 3. Études en cours sur le trauma complexe

L'intérêt porté aux psychédéliques classiques dans le traitement du trouble de stress post-traumatique s'est considérablement accru ces dernières années. Cependant, contrairement à la MDMA, dont le développement clinique a atteint des essais de phase III, les recherches portant sur la psilocybine et le LSD se maintiennent à un stade exploratoire. Les données actuellement disponibles reposent principalement sur des études précliniques, des essais pilotes, des études de faisabilité ainsi que des revues de la littérature, ce qui ne permet pas encore de conclure à leur efficacité clinique dans cette indication<sup>41</sup>.

Néanmoins, la psilocybine constitue aujourd'hui le psychédélique classique le plus prometteur dans le développement clinique du TSPT. Premièrement, un essai clinique de phase II (ClinicalTrials.gov : NCT05312151) a été mené entre 2022 et 2024<sup>172</sup>. Il évaluait la sécurité, la tolérance et l'efficacité de l'administration d'une dose unique de 25 mg de psilocybine chez des patients atteints d'un TSPT. Les premiers résultats, publiés en 2025, rapportent que l'administration de 25 mg de psilocybine avec un accompagnement psychologique a été bien tolérée, sans événement indésirable grave lié au traitement, avec une amélioration des scores de TSPT observée jusqu'à 12 semaines. Il s'agit toutefois d'une étude ouverte, non randomisée, avec un faible effectif qui ne permet pas de conclure à l'efficacité de la psilocybine et justifie la réalisation future d'essais contrôlés randomisés.

Deuxièmement, le protocole le plus avancé est l'étude canadienne (ClinicalTrials.gov : NCT06386003<sup>173</sup>) développée par Unity Health Toronto et publiée en 2025<sup>174</sup>. Il s'agit d'un essai pilote en ouvert de phase II évaluant l'association d'une dose unique de 25 mg de psilocybine à une Thérapie Cognitive et Comportementale (CPT) intensive chez 15 participants présentant un TSPT chronique. Le protocole comprend 12 séances de CPT réparties sur 7 jours, 2 séances de préparation et d'intégration spécifique à la psilocybine et 1 séance d'administration de la substance à J+3. Les critères de jugement principaux portent sur la faisabilité, la tolérance, l'adhésion au traitement et la sécurité tandis que les critères secondaires évaluent l'évolution de la symptomatologie du TSPT, de la qualité de vie et de plusieurs mécanismes potentiellement impliqués dans la réponse thérapeutique, le tout sur 12 semaines. Les auteurs considèrent que cette étude devrait fournir des données préliminaires nécessaires à la mise en place d'un futur essai randomisé multicentrique.

Parallèlement, une équipe britannique soutenue par l'organisation « Combat Stress »

a développé un protocole semblable de faisabilité destiné aux anciens combattants atteints de TSPT<sup>175</sup>. Celui-ci repose également sur l'administration de psilocybine associée à un soutien psychologique. L'étude est actuellement toujours en cours.

#### **4. Synthèse**

##### **a. Psilocybine**

En synthèse, les études disponibles évaluent la psilocybine dans le cadre d'une psychothérapie assistée, associant systématiquement l'administration de la molécule à des séances de préparation, de soutien et d'intégration psychothérapeutiques, le plus souvent selon une approche de thérapie cognitive et comportementale centrée sur le traumatisme. À ce jour, les données spécifiques au TSPT reposent essentiellement sur des essais pilotes ouverts et des études de faisabilité, correspondant à un niveau de preuve encore faible. Les premiers résultats suggèrent une bonne tolérance de la psilocybine et une amélioration préliminaire des symptômes, mais les effectifs réduits, l'absence de groupe contrôle et le caractère exploratoire des protocoles ne permettent pas de conclure à son efficacité. Par ailleurs, l'association systématique de la psilocybine à une prise en charge psychothérapeutique rend impossible, en l'état actuel des connaissances, de distinguer l'effet pharmacologique propre de la molécule de celui de la psychothérapie. Ainsi, la psychothérapie assistée par la psilocybine apparaît comme une approche prometteuse, dont la place dans la prise en charge du TSPT devra être précisée par les essais contrôlés randomisés actuellement en développement.

##### **b. LSD**

Les données concernant la psychothérapie assistée par le LSD dans le TSPT demeurent très limitées. Les protocoles actuellement disponibles reposent principalement sur des études préparatoires ou des essais cliniques en cours, dans lesquels le LSD est administré dans le cadre d'un accompagnement psychothérapeutique structuré comprenant des séances de préparation et d'intégration. En l'absence de résultats cliniques publiés, les données factuelles et le niveau de preuve ne permettent pas à ce jour d'évaluer concrètement l'efficacité ou la tolérance de cette approche dans le TSPT. De plus, comme pour les autres psychédéliques classiques, l'effet pharmacologique propre du LSD ne peut être dissocié de celui du dispositif psychothérapeutique. Ainsi, la place potentielle de cette stratégie thérapeutique reste à déterminer et dépendra des résultats des essais cliniques en cours.

## **D. Propranolol**

### **1. Généralités et classification pharmacologique**

Le propranolol est un antagoniste compétitif non sélectif des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques, appartenant à la classe des  $\beta$ -bloquants de première génération. Développé dans les années 1960 par Sir James W. Black, il a intensément modifié la prise en charge des maladies cardiovasculaires et demeure aujourd'hui largement utilisé en pratique clinique. En raison de son caractère lipophile, le propranolol traverse facilement la barrière hémato-encéphalique, ce qui le distingue des autres  $\beta$ -bloquants et lui confère des effets à la fois périphériques et centraux<sup>176</sup>.

Le propranolol exerce son activité pharmacologique par un antagonisme réversible des récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$  de l'adrénaline et de la noradrénaline. Il est ainsi qualifié de chronotrope et inotrope négatifs, diminuant également la concentration de rénine qui justifie son utilisation dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires, notamment l'hypertension et l'arythmie. Sa diffusion cérébrale lui confère également des indications dans certaines affectations neurologiques et psychiatriques, notamment en prévention de la migraine, le tremblement essentiel, de l'anxiété de performance et dans le cadre de troubles liés au traumatisme psychique<sup>176</sup>.

### **2. Mécanisme d'action du propranolol dans le trouble de stress post-traumatique**

L'intérêt du propranolol dans le trouble de stress post-traumatique repose sur la théorie de la reconsolidation mnésique, selon laquelle un souvenir même consolidé n'est pas définitivement figé. Lorsque ce souvenir est réactivé par le rappel d'un événement traumatique, il entrerait transitoirement dans un état de labilité, nécessitant une nouvelle phase de stabilisation, appelée reconsolidation. Cette fenêtre temporelle offre une opportunité thérapeutique au cours de laquelle les composantes émotionnelles du souvenir peuvent être modulées avant leur restabilisation<sup>177,178</sup>.

La reconsolidation des souvenirs émotionnels dépend en partie de l'activation du système noradrénergique. Lors du rappel d'un souvenir traumatique, la libération de noradrénaline dans les structures telles que l'amygdale, l'hippocampe et le cortex préfrontal favorise la restabilisation de la trace mnésique par l'intermédiaire des récepteurs  $\beta$ -adrénergiques. En antagonisant de manière non sélective les récepteurs  $\beta_1$  et  $\beta_2$ , et grâce à sa forte lipophilie lui permettant de franchir la barrière hémato-

encéphalique, le propranolol réduit cette transmission noradrénergique centrale et interfère avec les processus de reconsolidation du souvenir traumatique<sup>177,179</sup>.

Il faut préciser que le propranolol n'efface pas le souvenir traumatique mais qu'il agit principalement sur la valence émotionnelle associée au souvenir, diminuant l'intensité des réponses autonomes et émotionnelles déclenchées lors de sa réactivation, mais en préservant son contenu déclaratif. Il convient de distinguer la reconsolidation mnésique des phénomènes d'extinction de la peur (plutôt travaillés lors de la thérapie d'exposition, les TCC ou l'EMDR), deux processus neurobiologiques souvent confondus. L'objectif thérapeutique du propranolol n'est donc pas la suppression de la mémoire autobiographique mais l'atténuation de la charge émotionnelle qui lui est associée<sup>179,180</sup>.

### **3. Protocole**

Sur le plan clinique, cette stratégie nécessite que le souvenir traumatique soit réactivé avant l'administration ou sous l'effet du propranolol, afin d'ouvrir la fenêtre de reconsolidation. Le traitement est ainsi associé à une procédure standardisée de rappel du traumatisme, généralement par la lecture ou le récit détaillé de l'événement, avant que le souvenir ne soit reconsolidé dans un contexte de blocage  $\beta$ -adrénergique. Cette approche, qualifiée de thérapie de reconsolidation, constitue le principal fondement neurobiologique justifiant l'utilisation du propranolol dans le traitement du TSPT<sup>177-180</sup>.

### **4. Études, résultats et limites**

Les premiers travaux cliniques s'intéressant au propranolol pour le traitement du trouble de stress post-traumatique par inhibition de la consolidation mnésique ont été menés par l'équipe d'Alain Brunet à l'Université McGill. Leur approche repose sur l'administration de propranolol avant une séance de réactivation contrôlée du souvenir traumatique. Les patients reçoivent une dose de propranolol environ 90 minutes avant de lire ou de raconter le récit détaillé de leur traumatisme, selon un protocole répété 1 fois par semaine pendant 6 semaines. L'objectif est d'interférer avec la reconsolidation de la mémoire traumatique au moment où celle-ci est transitoirement labile, afin d'en diminuer progressivement la charge émotionnelle sans altérer son contenu déclaratif<sup>181</sup>.

L'essai randomisé en double aveugle, contrôlé contre placebo, a inclus 60 patients présentant un TSPT chronique. Les participants recevaient soit du propranolol, soit un placebo avant chaque séance hebdomadaire de réactivation du souvenir traumatique.

À l'issue des 6 semaines de traitement, les patients du groupe propranolol présentaient une réduction significativement plus importante de la symptomatologie du TSPT comparé au groupe placebo, évaluée à la fois par la Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS) et la PTSD checklist-Specific (PCL-S). Les tailles d'effets observées étaient importantes, conduisant les auteurs à considérer cette stratégie comme une approche thérapeutique innovante nécessitant des études de confirmation sur des effectifs plus importants et à long terme<sup>181</sup>.

Ces résultats encourageants ont été toutefois nuancés par les synthèses de la littérature publiée par la suite. La méta-analyse de Raut et al. (2022)<sup>177</sup>, incluant les principaux essais cliniques disponibles, souligne des résultats hautement hétérogènes. Si plusieurs études rapportent une amélioration des symptômes sous propranolol, les auteurs estiment que les preuves restent insuffisantes pour conclure à une efficacité clinique établie, en raison notamment du faible nombre d'essais contrôlés randomisés, des effectifs limités et de l'importante variabilité des protocoles. Une méta-analyse plus récente publiée en 2025 par Li et al.<sup>182</sup> aboutit à des conclusions légèrement plus favorables. En regroupant 7 études, les auteurs mettent en évidence une réduction statistiquement significative de la sévérité des symptômes du TSPT chez les patients traités par le propranolol, avec un effet global de taille modérée. Cependant, le TSPT implique non seulement des symptômes physiologiques, mais aussi des symptômes émotionnels et cognitifs comme les comportements d'évitement et les états d'humeurs négatifs. Les études précédentes se sont principalement concentrées sur les symptômes physiologiques sans explorer d'autres symptômes essentiels comme les troubles du sommeil ou les comportements d'évitement, pourtant composantes clefs de la physiopathologie du TSPT. Les auteurs concluent également au besoin d'études complémentaires avant d'envisager une intégration du propranolol dans la prise en charge courante du TSPT.

## **5. Synthèse**

En synthèse, les études disponibles évaluent le propranolol selon un protocole de réactivation du souvenir traumatique, la molécule étant administrée avant chaque séance afin d'interférer avec le processus de reconsolidation mnésique. Les données disponibles reposent principalement sur quelques essais contrôlés randomisés, complétés par des méta-analyses récentes, correspondant à un niveau de preuve modéré. Les premiers résultats suggèrent une réduction de la symptomatologie du TSPT, avec un profil de tolérance satisfaisant, mais les bénéfices observés demeurent variables selon les études. Cette hétérogénéité s'explique notamment par les faibles

effectifs, la diversité des protocoles de réactivation mnésique et des critères d'évaluation utilisés. Enfin, si l'effet pharmacologique du propranolol vise spécifiquement la reconsolidation de la mémoire traumatique, son administration reste indissociable de la procédure de réactivation psychothérapeutique, rendant difficile l'évaluation de la contribution respective de chacun de ces deux éléments. Ainsi, malgré des résultats encourageants, la place du propranolol dans la prise en charge du TSPT reste à confirmer par des études de plus grande ampleur et utilisant des protocoles standardisés.

## DISCUSSION

### I. Encadrement clinique et organisation des soins

L'analyse des études consacrées à la MDMA, à la kétamine, aux psychédéliques classiques ainsi qu'au propranolol met en évidence un point commun majeur : les bénéfices potentiels observés ne peuvent être dissociés du cadre thérapeutique dans lequel ces molécules sont administrées. Dans l'ensemble des essais cliniques, les traitements sont réalisés selon des protocoles standardisés reposant sur une sélection rigoureuse de patients, une préparation psychothérapeutiques préalable, une administration dans un environnement sécurisé et un suivi post-séances<sup>122,132,174</sup>.

La sélection des patients représente un prérequis fondamental. Les principaux essais ont inclus des patients présentant un TSPT selon les critères standardisés, après une évaluation psychiatrique et la recherche systématique de contre-indications médicales ou psychiatriques. Les antécédents de troubles psychotiques ou bipolaires, les pathologies cardiovasculaires non contrôlées, certaines conduites addictives ou encore un risque suicidaire élevé constituaient des critères d'exclusion en raison des effets physiologiques et psychiques qui pourraient être induits par les différentes substances. Cependant, cette sélection rend la population étudiée relativement homogène et limite l'extrapolation de l'efficacité thérapeutique à la population générale<sup>132,182</sup>.

Également, la formation des thérapeutes reste une condition indispensable à la mise en œuvre des protocoles. Les psychothérapies assistées par la MDMA ou la psilocybine requièrent des équipes spécifiquement formées, capable d'assurer la préparation, l'accompagnement des patients et la gestion d'éventuelles réactions émotionnelles ou complications médicales. Les formations actuelles insistent sur les compétences cliniques, les connaissances pharmacologiques, la gestion de crise ainsi que les aspects éthiques propres à ces interventions<sup>183</sup>. Cette exigence est primordiale notamment pour la standardisation des pratiques et la reproductibilité des résultats.

L'environnement constitue un autre élément important. Dans les essais cliniques, les administrations sont réalisées au calme, dans un endroit médicalisé et sécurisé, sous surveillance continue de thérapeutes spécifiquement formés. Ces conditions limitent les réactions anxieuses et favorisent un sentiment de sécurité au patient, lui permettant d'explorer pleinement son expérience. Bien que l'influence précise de chacun de ces éléments soit difficile à quantifier, un consensus international souligne qu'ils constituent des composantes essentielles et déterminantes des protocoles de

recherche actuels et recommande leur description systématique dans les essais clinique<sup>184–186</sup>.

Enfin, l'ensemble des protocoles souligne l'importance des séances d'intégration psychothérapeutiques et du suivi post-séances. Les effets induits par les substances administrées ne constituent pas à eux seuls le traitement du TSPT ; ils s'inscrivent dans un processus thérapeutique plus global visant à favoriser l'élaboration psychique du traumatisme, de son intégration dans l'histoire du patient et des changements cognitifs, émotionnels et comportementaux durables. Les séances d'intégration permettent notamment d'accompagner la mise en sens de l'expérience, de consolider les acquis thérapeutiques et de prévenir d'éventuelles difficultés psychologiques. Cette phase apparaît aujourd'hui comme l'un des éléments central des protocoles de psychothérapie assistée par psychédéliques<sup>187</sup>.

Ainsi, malgré des mécanismes pharmacologiques distincts, les différentes thérapies chimio-facilitées étudiées reposent sur une organisation des soins particulièrement exigeante. Les résultats rapportés dans la littérature ne peuvent donc pas être attribués à la seule action pharmacologique des molécules mais doivent être interprétés dans la prise en charge globale nécessitant une sélection rigoureuse des patients, un encadrement clinique spécialisé, un environnement thérapeutique contrôlé et une intégration psychothérapeutique structurée.

## **II. Enjeux éthiques et sociaux**

### **A. Consentement éclairé, vulnérabilité des patients**

Le développement des thérapies chimio-facilitées dans le trouble de stress post-traumatique soulève des enjeux éthiques spécifiques dépassant le cadre habituel des essais cliniques en psychiatrie. Les psychédéliques classiques, la MDMA, la kétamine et, dans une moindre mesure, le propranolol administré dans le cadre de protocoles de reconsolidation mnésique, impliquent une modification de l'expérience émotionnelle ou de l'état de conscience du patient. Cette particularité conduit à s'interroger sur les modalités d'obtention du consentement libre et éclairé ainsi que sur les mesures nécessaires pour protéger des patients déjà particulièrement vulnérables en raison de leur histoire traumatique<sup>188,189</sup>.

La vulnérabilité des patients constitue un second enjeu majeur. Les personnes atteintes de TSPT présentent fréquemment des antécédents de violences, d'agressions sexuelles, de conflits armés ou d'autres événements traumatiques

pouvant altérer leur sentiment de sécurité, la capacité à faire confiance aux soignants ou à leur autonomie décisionnelle. Durant une séance de psychothérapie assistée par psychédéliques, l'intensification des émotions et la diminution temporaire de certaines capacités de contrôle peuvent accroître cette vulnérabilité. Les chercheurs insistent ainsi sur la nécessité d'une approche « *trauma-informed* » reposant sur le respect de l'autonomie du patient, la prévention des situations de coercition, la transparence des interventions et la mise en place de limites professionnelles particulièrement strictes afin de prévenir tout risque d'influences indues ou de transgression de la relation thérapeutique<sup>189,190</sup>.

Ces considérations éthiques dépassent le seul cadre de la relation thérapeutique et concernent également l'organisation de la recherche clinique. Les essais cliniques récents insistent sur l'importance d'une sélection rigoureuse des patients, d'une formation spécifique des thérapeutes, d'une supervision clinique continue et d'un suivi prolongé après les séances. Plusieurs recherches soulignent également que les attentes particulièrement élevées suscitées par les psychédéliques dans les médias et auprès du grand public peuvent favoriser un biais d'attente thérapeutique susceptible d'influencer à la fois le consentement initial des patients et l'évaluation subjective des bénéfices. Une information équilibrée, présentant à la fois les résultats encourageants mais aussi les incertitudes actuelles concernant l'efficacité et la sécurité à long terme de ces approches apparaît donc indispensable pour garantir un consentement réellement éclairé<sup>188,191</sup>.

Ainsi, les enjeux éthiques associés aux thérapies chimio-facilitées ne reposent pas uniquement sur la sécurité pharmacologique des molécules étudiées mais également sur la qualité de l'information délivrée au patient, la protection de personnes particulièrement vulnérables et le maintien d'un cadre thérapeutique respectueux de leur autonomie. À mesure que ces approches progressent vers une éventuelle intégration en pratique clinique, ces dimensions éthiques apparaissent comme des conditions indispensables à leur développement responsable.

## **B. Dérives possibles et cadre légal**

Le développement des thérapies chimio-facilitées dans le TSPT soulève des interrogations concernant leur encadrement réglementaire et les risques de dérives associés à leur diffusion en pratique clinique. Si les résultats obtenus avec certaines molécules apparaissent encourageants, les données actuellement disponibles

demeurent encore insuffisantes pour justifier une utilisation large en dehors d'un cadre médical strictement contrôlé. Les auteurs des principales revues récentes insistent ainsi sur la nécessité de distinguer les résultats obtenus dans les essais cliniques standardisés des usages réalisés en dehors de ces protocoles<sup>191</sup>.

L'un des principaux risques identifiés concerne l'émergence d'une offre non encadrée de psychothérapies assistées par psychédéliques. L'intérêt médiatique suscité par ces substances, associé aux attentes importantes des patients souffrant de TSPT ou d'autres troubles psychiatrique résistants, peuvent favoriser le développement de pratiques ne reposant pas sur des données scientifiques de la littérature ou ne respectant pas les standards de sécurité décrits dans les essais cliniques. Plusieurs recherches mettent en garde contre une commercialisation prématurée de ces approches, susceptible d'exposer les patients à des risques médicaux, psychologiques ou relationnels en l'absence de professionnels spécifiquement formés et d'une supervision adaptée<sup>192</sup>.

Aussi, le cadre juridique diffère selon les molécules étudiées. La MDMA, la psilocybine et le LSD demeurent dans la majorité des pays des substances soumises à un contrôle strict en raison de leur potentiel d'abus et de leur absence d'autorisation de mise sur le marché dans les indications psychiatriques. Leur utilisation est actuellement limitée aux protocoles de recherche autorisés ou à quelques programmes réglementaire spécifiques dans certains pays. A l'inverse, la kétamine dispose déjà d'autorisations de mise sur le marché dans plusieurs indications anesthésiques, tandis que son énantiomère S, l'eskétamine, est autorisé dans certains pays pour la dépression résistante sous des conditions très encadrées<sup>193</sup>. Le propranolol, quant à lui, est un médicament ancien largement disponible, mais son utilisation dans le TSPT reste hors autorisation de mise sur le marché et demeure expérimentale<sup>177</sup>.

Les enjeux réglementaires concernent également la formation des professionnels et l'organisation des structures de soin.

Les essais cliniques ayant rapporté des résultats favorables reposent sur des protocoles comprenant une sélection rigoureuse des patients, une préparation psychothérapeutique, une surveillance médicale pendant l'administration et plusieurs séances d'intégration. Reproduire ces conditions en pratique courante nécessiterait la mise en place de recommandations professionnelles, de programmes de formation certifiants et d'un cadre réglementaire garantissant la qualité et la sécurité des soins.

Plusieurs auteurs soulignent que l'efficacité observée dans les essais cliniques ne peut être extrapolée à des pratiques ne respectant pas ces exigences méthodologiques<sup>183,187</sup>.

Enfin, ces évolutions s'accompagnent d'interrogations sociétales plus larges concernant l'accès aux soins, le coût de ces interventions, les inégalités potentielles d'accès et la nécessité de préserver une information scientifique rigoureuse face à une médiatisation importante des psychédéliques. Si les résultats disponibles ouvrent des perspectives thérapeutiques prometteuses pour des patients présentant un TSPT résistant aux traitements conventionnels, leur intégration en pratique clinique devra s'appuyer sur des preuves d'efficacité robustes, une évaluation continue de leur sécurité et un encadrement réglementaire adapté afin de prévenir les dérives et de garantir une prise en charge conforme aux exigences de la médecine fondée sur les preuves<sup>194</sup>.

### **C. Acceptabilité dans les sociétés contemporaines**

L'acceptabilité des thérapies chimio-facilitées constitue un enjeu majeur de leur éventuelle intégration dans les systèmes de santé contemporains. Si les résultats encourageants des essais cliniques ont contribué à modifier progressivement la perception des psychédéliques en médecine, ces substances demeurent largement associées, dans l'opinion publique, à leur usage récréatif et aux politiques de prohibition qui ont marqué leur histoire. Cette représentation peut influencer l'adhésion des patients, des professionnels de santé et des décideurs à leur utilisation dans un cadre thérapeutique<sup>194,195</sup>.

Les études récentes soulignent que l'acceptabilité de ces traitements repose en grande partie sur la confiance accordée au cadre médical dans lequel ils sont proposés. Une information scientifique rigoureuse, une communication transparente sur les bénéfices attendus mais également sur les risques et les limites des connaissances actuelles ainsi qu'un encadrement réglementaire clairement défini apparaissent comme des conditions essentielles pour favoriser leur acceptation par la société. A l'inverse, une médiatisation excessive ou des attentes disproportionnées pourraient alimenter des perceptions erronées, susceptibles d'entraîner à la fois des réticences injustifiées et un enthousiasme prématuré.

### **III. Perspectives de recherche et clinique**

#### **A. Développement clinique et réglementaire**

Malgré des résultats encourageants rapportés ces dernières années, les thérapies chimio-facilitée dans le TSPT demeurent, pour la plupart, à un stade de développement clinique. Les recherches actuelles visent principalement à confirmer les premiers résultats obtenus au sein d'essais randomisés de plus grande ampleur, à préciser la tolérance à long terme de ces approches et à identifier les profils de patients susceptibles d'en bénéficier le plus<sup>194</sup>. Plusieurs essais cliniques sont en cours, notamment avec la psilocybine et la MDMA, tandis que les données concernant le LSD et le propranolol restent encore limitées. Parallèlement, les chercheurs poursuivent l'évaluation de différentes modalités de psychothérapie associée, de schémas posologiques et de protocoles d'intégration afin de déterminer les stratégies thérapeutiques les plus efficaces.

Au-delà de la démonstration de l'efficacité clinique, plusieurs défis méthodologiques demeurent. Les auteurs soulignent notamment la nécessité de standardiser les protocoles de préparation, d'administration et d'intégration psychothérapeutique, d'harmoniser les critères d'évaluation utilisés dans les essais et de disposer d'un suivi prolongé afin d'apprécier la persistance des bénéfices thérapeutiques et la survenue d'éventuels effets indésirables tardifs<sup>196</sup>.

L'identification de biomarqueurs prédictifs de réponses ainsi que le développement d'approches personnalisées de médecine constituent également des axes de recherche majeurs susceptibles d'optimiser la sélection des patients et le rapport bénéfice-risque de ces traitements.

Les perspectives de mise sur le marché demeurent contrastées selon les molécules. La kétamine bénéficie déjà d'un recul clinique important dans d'autres indications, tandis que la MDMA a atteint un stade avancé de développement avec plusieurs essais de phase III. Toutefois, en août 2024, la FDA a refusé la demande d'autorisation de mise sur le marché de la psychothérapie assistée par la MDMA pour le TSPT, estimant que des données complémentaires étaient nécessaires concernant l'efficacité, la sécurité et la robustesse méthodologique des essais disponibles<sup>197</sup>. Cette décision illustre les exigences élevées des autorités réglementaires avant toute autorisation de ces approches thérapeutiques.

Concernant la psilocybine et le LSD, les essais demeurent plus précoces dans le

TSPT, même si les résultats observés dans d'autres pathologies psychiatriques soutiennent la poursuite de leur développement clinique. Le propranolol, quant à lui, reste étudié dans le cadre de protocoles de recherche portant sur la consolidation mnésique, sans perspective immédiate d'extension d'indication. Ainsi, les thérapies chimio-facilitées représentent une voie de recherche particulièrement prometteuse pour les patients présentant un TSPT résistant aux traitements conventionnels mais leur intégration dans l'arsenal thérapeutique nécessitera encore des essais multicentriques de grande ampleur, des données de suivi à long terme ainsi qu'un encadrement réglementaire et organisationnel adapté.

## **B. Vers une médecine personnalisée du trauma ?**

L'une des perspectives majeures de la recherche concerne le développement d'une approche plus personnalisée de la prise en charge du TSPT. Les études disponibles montrent en effet une variabilité importante de la réponse aux différentes thérapies chimio-facilitées, suggérant que l'ensemble des patients ne bénéficie pas de ces traitements de manière uniforme. Les travaux actuels s'orientent ainsi vers l'identification de facteurs prédictifs de réponse permettant d'adapter le choix de la molécule et des modalités psychothérapeutiques au profil clinique de chaque patient<sup>196</sup>.

## **C. Intégration potentielle dans les prises en charge pluridisciplinaires**

Au regard des données actuellement disponibles, les thérapies chimio-facilitées ne semble pas avoir vocation à se substituer aux prises en charge conventionnelles du TSPT, mais plutôt à s'intégrer au sein d'une stratégie thérapeutique globale. Les essais cliniques réalisés avec la MDMA, la kétamine ou les psychédéliques classiques reposent systématiquement sur une association entre l'administration pharmacologique et un accompagnement psychothérapeutique structuré, comprenant des séances de préparation, une supervision pendant l'administration de la molécule et des séances d'intégration après le traitement. Cette organisation souligne que l'effet thérapeutique recherché ne repose pas uniquement sur la substance administrée mais également sur son intégration dans un parcours de soin coordonné<sup>198</sup>.

Cette prise en charge nécessite l'intervention de professionnels aux compétences complémentaires. Le psychiatre évalue l'indication thérapeutique, recherche les contre-indications psychiatriques et assure le suivi clinique. Le psychologue ou le

psychothérapeute intervient dans les phases de préparation, d'accompagnement et d'intégration psychothérapeutiques-. Les équipes infirmières participent à la surveillance clinique, à l'accompagnement du patient pendant les séances et à la continuité du suivi. Selon les situations, d'autres professionnels, notamment les médecins généralistes, les pharmaciens, les travailleurs sociaux ou les professionnels de la réadaptation, peuvent également contribuer à la coordination du parcours de soins, à l'observance des traitements associés et au suivi des comorbidités<sup>194,199</sup>.

Les travaux récents soulignent que le développement de ces approches nécessitera une organisation spécifique des structures de soins, reposant sur la formation des professionnels, la coordination entre les différents intervenants et la définition de protocoles standardisés garantissant la sécurité des patients<sup>194</sup>.

Ainsi, si les thérapies chimio-facilitées ouvrent des perspectives prometteuses pour les patients présentant un TSPT résistant aux traitements conventionnels, leur place future semble davantage s'inscrire dans une prise en charge pluridisciplinaire intégrée que dans une approche reposant exclusivement sur l'administration d'une molécule. Leur développement devra ainsi s'accompagner d'une collaboration étroite entre les différents professionnels impliqués dans la prise en charge du psychotraumatisme afin de garantir des soins à la fois efficaces, sécurisées et centrés sur les besoins du patient.

En cas d'intégration future de ces traitements dans la pratique clinique, le pharmacien hospitalier et le pharmacien d'officine pourraient contribuer à la sécurisation du circuit du médicament, au repérage des interactions médicamenteuses, à l'information des patients et au bon usage de ces thérapeutiques, en collaboration avec les psychiatres, psychologues et autres professionnels impliqués dans la prise en charge.

## CONCLUSION

Le trouble de stress post-traumatique demeure une pathologie psychiatrique complexe dont la prise en charge reste insuffisante chez une proportion importante de patients. Malgré l'efficacité démontrée des psychothérapies centrées sur le trauma et des traitements pharmacologiques actuellement recommandés, de nombreux patients présentent une réponse incomplète ou une résistance thérapeutique, justifiant l'exploration de nouvelles stratégies. Dans ce contexte, les thérapies chimio-facilitées suscitent un intérêt croissant en raison de leur potentiel à faciliter le travail psychothérapeutique et à améliorer durablement les symptômes du TSPT.

L'analyse de la littérature met en évidence des résultats encourageants, bien que variables selon les molécules étudiées. La MDMA est actuellement la substance pour laquelle le niveau de preuve est le plus avancé, avec plusieurs essais randomisés ayant montré des améliorations cliniquement significatives lorsqu'elle est associée à une psychothérapie structurée. La kétamine apparaît comme une option prometteuse pour obtenir une réduction rapide de certains symptômes, bien que la durée de son effet et la place de la psychothérapie associée restent à préciser. Les données concernant la psilocybine et le LSD demeurent encore limitées dans le TSPT, malgré des résultats encourageants observés dans d'autres pathologies psychiatriques et le développement d'essais cliniques dédiés. Enfin, le propranolol offre une approche originale fondée sur la reconsolidation mnésique, mais les résultats disponibles restent hétérogènes et ne permettent pas, à ce jour, de conclure à une efficacité suffisante pour une intégration en pratique clinique.

Toutefois, l'interprétation de ces résultats doit demeurer prudente. Les effectifs des essais restent souvent modestes, les protocoles diffèrent selon les études, les modalités de psychothérapie associée ne sont pas uniformisées et les données de suivi à long terme demeurent encore limitées. Par ailleurs, la contribution respective de la substance administrée, de la psychothérapie et du contexte de prise en charge reste difficile à dissocier. Ces limites méthodologiques soulignent la nécessité de poursuivre des essais multicentriques de grande ampleur, utilisant des critères d'évaluation harmonisés et permettant d'apprécier la persistance des bénéfices ainsi que le profil de sécurité à long terme.

Au-delà de leur efficacité potentielle, ces approches soulèvent des enjeux organisationnels, éthiques et réglementaires majeurs. Les études disponibles montrent que leur mise en œuvre repose sur une sélection rigoureuse des patients, une préparation psychothérapeutique adaptée, un environnement de soins sécurisé, des séances d'intégration ainsi que l'intervention de professionnels spécifiquement

formés. Leur éventuelle diffusion en pratique clinique nécessitera donc le développement de recommandations fondées sur les preuves, la structuration de parcours de soins pluridisciplinaires et un encadrement réglementaire garantissant la qualité et la sécurité des prises en charge. L'accessibilité de ces traitements constituera également un défi important, tant en raison des ressources humaines qu'ils mobilisent, que des questions d'équité d'accès aux soins qu'ils soulèvent.

Ainsi, les thérapies chimio-facilitées ne doivent probablement pas être envisagées comme des alternatives aux approches conventionnelles, mais comme des stratégies complémentaires susceptibles d'enrichir l'arsenal thérapeutique disponible pour certains patients soigneusement sélectionnés. Leur intérêt réside moins dans l'administration isolée d'une substance que dans leur intégration au sein d'une prise en charge globale, associant intervention pharmacologique, psychothérapie et suivi clinique structuré.

En définitive, les données actuellement disponibles permettent d'envisager les thérapies chimio-facilitées comme une voie de recherche particulièrement prometteuse dans le traitement du TSPT. Néanmoins, leur place future dépendra de la confirmation de leur efficacité par des essais méthodologiquement robustes, d'une meilleure caractérisation de leur sécurité à long terme, de leur intégration dans des organisations de soins adaptées ainsi que de la capacité des systèmes de santé à répondre aux enjeux éthiques, réglementaires et sociétaux qu'elles soulèvent. Dans cette perspective, l'innovation thérapeutique devra s'accompagner d'une démarche scientifique rigoureuse et d'une réflexion collective afin de garantir une utilisation raisonnée, sécurisée et équitable de ces nouvelles approches au bénéfice des patients.

## ANNEXE : Représentations culturelles du traumatisme militaire

Cette annexe est dédiée à mes camarades militaires, passés, présents et futurs, qui ont été, sont ou seront confrontés à ce mal invisible qu'est le traumatisme psychique.

En tant que militaire, je souhaitais réunir ici quelques œuvres littéraires, cinématographiques et artistiques qui, chacune à leur manière, racontent ce que vivent celles et ceux qui portent les blessures invisibles de la guerre et du service.

À travers ces œuvres, c'est aussi leur mémoire et leur souffrance que je souhaite honorer.

### Littérature

- 1929 — Erich Maria Remarque, *À l'Ouest, rien de nouveau*
- 1951 — Virginia Woolf, *Mrs Dalloway*
- 1965 — Charlotte Delbo, *Aucun de nous ne reviendra*
- 1978 — Tim O'Brien, *Going After Cacciato*
- 1990 — Tim O'Brien, *The Things They Carried*
- 1991 — Pat Barker, *Régénération*
- 1994 — Jonathan Shay, *Achilles in Vietnam*
- 2004 — Jonathan Shay, *Odysseus in America*
- 2009 — David Finkel, *De bons petits soldats*
- 2011 — Karl Marlantes, *What It Is Like to Go to War*
- 2012 — Sebastian Junger, *Tribe*
- 2013 — Nina Chappelle, *L'enfer du retour*
- 2014 — Phil Klay, *Redeployment*
- 2020 — Julien Bry, *Le Regard vide*

### Cinéma

- 1962 — Andreï Tarkovski, *L'Enfance d'Ivan*
- 1978 — Michael Cimino, *Voyage au bout de l'enfer (The Deer Hunter)*
- 1979 — Francis Ford Coppola, *Apocalypse Now*
- 1982 — Ted Kotcheff, *Rambo (First Blood)*
- 1987 — Stanley Kubrick, *Full Metal Jacket*

- 1989 — Oliver Stone, *Né un 4 juillet (Born on the Fourth of July)*
- 1989 — Brian De Palma, *Outrages*
- 2008 — Kathryn Bigelow, *Démineurs (The Hurt Locker)*
- 2008 — Ari Folman, *Valse avec Bachir*
- 2009 — Jim Sheridan, *Brothers*
- 2014 — Clint Eastwood, *American Sniper*
- 2015 — Lenny Abrahamson, *Room*
- 2017 — Jason Hall, *Thank You for Your Service*
- 2019 — Sam Mendes, *1917*

## Arts

- 1810–1820 — Francisco de Goya, *Les Désastres de la guerre*
- 1920 — Otto Dix, *Les Joueurs de skat*
- 1924 — Otto Dix, *Der Krieg / La Guerre*
- XXe siècle — Käthe Kollwitz, œuvres consacrées à la guerre et au deuil
- XXe–XXIe siècles — Louise Bourgeois, œuvres autour de la mémoire et du traumatisme
- XXe–XXIe siècles — Christian Boltanski, œuvres autour de la mémoire, de la disparition et de la mort
- XXe–XXIe siècles — Anselm Kiefer, œuvres autour de la mémoire historique et de la guerre

## Bibliographie

1. Koenen KC, Ratanatharathorn A, Ng L, McLaughlin KA, Bromet EJ, Stein DJ, et al. Posttraumatic stress disorder in the World Mental Health Surveys. *Psychol Med*. oct 2017;47(13):2260-74. doi:10.1017/S0033291717000708 PubMed PMID: 28385165; PubMed Central PMCID: PMC6034513.
2. Charlson F, van Ommeren M, Flaxman A, Cornett J, Whiteford H, Saxena S. New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 20 juill 2019;394(10194):240-8. doi:10.1016/S0140-6736(19)30934-1
3. Neria Y, Nandi A, Galea S. Post-traumatic stress disorder following disasters: a systematic review. *Psychol Med*. avr 2008;38(4):467-80. doi:10.1017/S0033291707001353 PubMed PMID: 17803838; PubMed Central PMCID: PMC4877688.
4. Javidi H, Yadollahie M. Post-traumatic Stress Disorder. *Int J Occup Environ Med*. janv 2012;3(1):2-9. PubMed PMID: 23022845.
5. Atwoli L, Stein DJ, Koenen KC, McLaughlin KA. Epidemiology of posttraumatic stress disorder: prevalence, correlates and consequences. *Curr Opin Psychiatry*. juill 2015;28(4):307-11. doi:10.1097/YCO.0000000000000167 PubMed PMID: 26001922; PubMed Central PMCID: PMC4452282.
6. Disorder C on the A of OE in the T of PS, Medicine I of. History, Diagnostic Criteria, and Epidemiology. In: *Treatment for Posttraumatic Stress Disorder in Military and Veteran Populations: Initial Assessment* [Internet]. National Academies Press (US); 2012 [cité 29 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK201095/>
7. Myers CharlesS. A CONTRIBUTION TO THE STUDY OF SHELL SHOCK.: BEING AN ACCOUNT OF THREE CASES OF LOSS OF MEMORY, VISION, SMELL, AND TASTE, ADMITTED INTO THE DUCHESS OF WESTMINSTER'S WAR HOSPITAL, LE TOUQUET. *The Lancet*. 13 févr 1915;Originally published as Volume 1, Issue 4772185(4772):316-20. doi:10.1016/S0140-6736(00)52916-X
8. From shell shock and war neurosis to posttraumatic stress disorder: a history of psychotraumatology - PMC [Internet]. [cité 27 août 2026]. Disponible sur: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3181586/>
9. McKenzie AG. Anaesthetic and other treatments of shell shock: World War I and beyond. *J R Army Med Corps*. mars 2012;158(1):29-33. doi:10.1136/jramc-158-01-07

PubMed PMID: 22545370.

10. Chekroud AM, Loho H, Paulus M, Krystal JH. PTSD and the War of Words. *Chronic Stress*. 16 avr 2018;2:2470547018767387. doi:10.1177/2470547018767387 PubMed PMID: 32440582; PubMed Central PMCID: PMC7219886.
11. Du J, Diao H, Zhou X, Zhang C, Chen Y, Gao Y, et al. Post-traumatic stress disorder: a psychiatric disorder requiring urgent attention. *Med Rev*. 1 juin 2022;2(3):219-43. doi:10.1515/mr-2022-0012
12. Stein MB, Rothbaum BO. 175 Years of Progress in PTSD Therapeutics: Learning From the Past. *Am J Psychiatry*. 1 juin 2018;175(6):508-16. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17080955 PubMed PMID: 29869547.
13. PostTraumatic Stress Disorder (PTSD): An Australian Vietnam Veteran's Experience [Internet]. [cité 5 août 2025]. Disponible sur: <https://www.vvaa.org.au/experience.htm>
14. Pless Kaiser A, Magruder KM, Weathers FW, Keane TM. Commemorating the Vietnam War experience 50 years on: The impact and legacy of traumatic stress research with Vietnam veterans. *J Trauma Stress*. n/a(n/a). doi:10.1002/jts.23166
15. Bisson JL, Cosgrove S, Lewis C, Roberts NP. Post-traumatic stress disorder. *The BMJ*. 26 nov 2015;351:h6161. doi:10.1136/bmj.h6161 PubMed PMID: 26611143; PubMed Central PMCID: PMC4663500.
16. VA.gov | Veterans Affairs [General Information] [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: <https://ptsd.va.gov/professional/assessment/adult-int/caps.asp?>
17. Roscoe RA, Riles JM, Schroeder M. Veterans' Exposure to News Portrayals of Military-Related Posttraumatic Stress and Support for Government Health Interventions: Influences of Stigma and Halo Communication. *J Health Commun*. 3 mai 2024;29(5):319-26. doi:10.1080/10810730.2024.2339239 PubMed PMID: 38590206.
18. Parrott S, Albright D, Eckhart N. Veterans and Media: The Effects of News Exposure on Thoughts, Attitudes, and Support of Military Veterans. *Armed Forces Soc*. 20 janv 2021;48:0095327X2098614. doi:10.1177/0095327X20986145
19. North C, Suris A, Smith R, King R. The evolution of PTSD criteria across editions of DSM. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr*. 1 août 2016;28:197-208.
20. Andreasen NC. Posttraumatic stress disorder: a history and a critique. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1208(1):67-71. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05699.x
21. Wilson JP. The historical evolution of PTSD diagnostic criteria: From Freud to DSM-IV. *J Trauma Stress*. 1994;7(4):681-98. doi:10.1002/jts.2490070413
22. Kinzie JD, Goetz RR. A century of controversy surrounding posttraumatic stress-spectrum syndromes: The impact on DSM-III and DSM-IV. *J Trauma Stress*.

1996;9(2):159-79. doi:10.1002/jts.2490090202

23. Challenging the Hegemony of the Symptom: Reclaiming Context in PTSD and Moral Injury. - EBSCO [Internet]. [cité 6 août 2025]. Disponible sur: [https://research-ebsco-com.ressources-electroniques.univ-](https://research-ebsco-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/c/z33c1l/viewer/pdf/de7gy5ax2b?route=details)

[lille.fr/c/z33c1l/viewer/pdf/de7gy5ax2b?route=details](https://research-ebsco-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/c/z33c1l/viewer/pdf/de7gy5ax2b?route=details)

24. Turnbull GJ. A review of post-traumatic stress disorder. Part I: Historical development and classification. *Injury*. 1 mars 1998;29(2):87-91. doi:10.1016/S0020-1383(97)00131-9

25. Pai A, Suris AM, North CS. Posttraumatic Stress Disorder in the DSM-5: Controversy, Change, and Conceptual Considerations. *Behav Sci*. 13 févr 2017;7(1):7. doi:10.3390/bs7010007 PubMed PMID: 28208816; PubMed Central PMCID: PMC5371751.

26. Tye S, Van Voorhees E, Hu C, Lineberry T. Preclinical Perspectives on Posttraumatic Stress Disorder Criteria in DSM-5. *Harv Rev Psychiatry*. 2015;23(1):51-8. doi:10.1097/HRP.0000000000000035 PubMed PMID: 25563569; PubMed Central PMCID: PMC4542003.

27. Hoge CW, Lies J. Posttraumatic Stress Disorder: Developments in Assessment and Treatment. *Fed Pract*. avr 2015;32(Suppl 3):24S-28S. PubMed PMID: 30766116; PubMed Central PMCID: PMC6375492.

28. Jones E. Historical Approaches to Post-Combat Disorders. *Philos Trans Biol Sci*. 2006;361(1468):533-42.

29. Young A. Shell Shock to PTSD: Military Psychiatry from 1900 to the Gulf War. *Soc Hist Med*. 1 août 2006;19(2):370-2. doi:10.1093/shm/hkl032

30. Nutt DJ. Neurobiology of PTSD. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1 janv 2001;11:S146-7. doi:10.1016/S0924-977X(01)80075-4

31. Yehuda R, Hoge CW, McFarlane AC, Vermetten E, Lanius RA, Nievergelt CM, et al. Post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Dis Primer*. 8 oct 2015;1:15057. doi:10.1038/nrdp.2015.57 PubMed PMID: 27189040.

32. Pitman RK, Gilbertson MW, Gurvits TV, May FS, Lasko NB, Metzger LJ, et al. Clarifying the Origin of Biological Abnormalities in PTSD Through the Study of Identical Twins Discordant for Combat Exposure. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1071(1):242-54. doi:10.1196/annals.1364.019

33. Shalev AY, Ankri Y, Israeli-Shalev Y, Peleg T, Adessky R, Freedman S. Prevention of posttraumatic stress disorder by early treatment: results from the Jerusalem Trauma Outreach And Prevention study. *Arch Gen Psychiatry*. févr 2012;69(2):166-76. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.127 PubMed PMID:

21969418.

34. Howlett JR, Stein MB. Prevention of Trauma and Stressor-Related Disorders: A Review. *Neuropsychopharmacology*. janv 2016;41(1):357-69. doi:10.1038/npp.2015.261
35. Bryant RA. Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges. *World Psychiatry*. 2019;18(3):259-69. doi:10.1002/wps.20656
36. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, Medial Prefrontal Cortex, and Hippocampal Function in PTSD. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1071(1):67-79. doi:10.1196/annals.1364.007
37. Etkin A, Wager TD. Functional Neuroimaging of Anxiety: A Meta-Analysis of Emotional Processing in PTSD, Social Anxiety Disorder, and Specific Phobia. *Am J Psychiatry*. oct 2007;164(10):1476-88. doi:10.1176/appi.ajp.2007.07030504
38. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. - EBSCO [Internet]. [cité 27 août 2025]. Disponible sur: <https://research-ebSCO-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/c/z33cII/viewer/pdf/fpfbtqfnr5?route=details>
39. Southwick SM, Bremner JD, Rasmusson A, Morgan CA, Arnsten A, Charney DS. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 1 nov 1999;46(9):1192-204. doi:10.1016/S0006-3223(99)00219-X
40. Yehuda R. Post-Traumatic Stress Disorder. *N Engl J Med*. 2002;346(2):108-14. doi:10.1056/NEJMr012941
41. Zaretsky TG, Jagodnik KM, Barsic R, Antonio JH, Bonanno PA, MacLeod C, et al. The Psychedelic Future of Post-Traumatic Stress Disorder Treatment. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2024;22(4):636-735. doi:10.2174/1570159X22666231027111147 PubMed PMID: 38284341; PubMed Central PMCID: PMC10845102.
42. Zhang H, Hu Y, Yu Y, Zhou Z, Sun Y, Qi C, et al. The value of multimodal neuroimaging in the diagnosis and treatment of post-traumatic stress disorder: a narrative review. *Transl Psychiatry*. 20 juin 2025;15:208. doi:10.1038/s41398-025-03416-1 PubMed PMID: 40541953; PubMed Central PMCID: PMC12181266.
43. Seo J, Oliver KI, Daffre C, Moore KN, Lasko NB, Pace-Schott EF. In trauma-exposed individuals, self-reported hyperarousal as well as sleep architecture predict resting-state functional connectivity in frontocortical and paralimbic regions. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. déc 2019;4(12):1059-69. doi:10.1016/j.bpsc.2019.06.013 PubMed PMID: 31455572; PubMed Central PMCID: PMC6900441.
44. Bottari SA, Lamb DG, Murphy AJ, Porges EC, Rieke JD, Harciarek M, et al.

- Hyperarousal symptoms and decreased right hemispheric frontolimbic white matter integrity predict poorer sleep quality in combat-exposed veterans. *Brain Inj.* 3 juill 2021;35(8):922-33. doi:10.1080/02699052.2021.1927186 PubMed PMID: 34053386.
45. Wolf EJ, Hawn SE, Sullivan DR, Miller MW, Sanborn V, Brown E, et al. Neurobiological and genetic correlates of the dissociative subtype of posttraumatic stress disorder. *J Psychopathol Clin Sci.* mai 2023;132(4):409-27. doi:10.1037/abn0000795 PubMed PMID: 37023279; PubMed Central PMCID: PMC10286858.
  46. Lebois LAM, Harnett NG, van Rooij SJH, Ely TD, Jovanovic T, Bruce SE, et al. Persistent Dissociation and its Neural Correlates Uniquely Predict Worse Outcomes after Trauma Exposure. *Am J Psychiatry.* sept 2022;179(9):661-72. doi:10.1176/appi.ajp.21090911 PubMed PMID: 35730162; PubMed Central PMCID: PMC9444876.
  47. Sierk A, Manthey A, Brakemeier EL, Walter H, Daniels JK. The dissociative subtype of posttraumatic stress disorder is associated with subcortical white matter network alterations. *Brain Imaging Behav.* 1 avr 2021;15(2):643-55. doi:10.1007/s11682-020-00274-x
  48. Friedman MJ, Resick PA, Bryant RA, Brewin CR. Considering PTSD for DSM-5. *Depress Anxiety* 1091-4269. sept 2011;28(9):750-69. doi:10.1002/da.20767
  49. Roehr B. American Psychiatric Association explains DSM-5. *BMJ.* 6 juin 2013;346:f3591. doi:10.1136/bmj.f3591 PubMed PMID: 23744600.
  50. Friedman MJ. Finalizing PTSD in DSM-5: Getting Here From There and Where to Go Next. *J Trauma Stress.* 2013;26(5):548-56. doi:10.1002/jts.21840
  51. Verywell Mind [Internet]. [cité 25 juin 2025]. PTSD Criteria, Causes, and Treatment. Disponible sur: <https://www.verywellmind.com/ptsd-in-the-dsm-5-2797324>
  52. Dexter G, PhD, LMHC. Verywell Health [Internet]. [cité 25 juin 2025]. PTSD Diagnosis: Tests, Screening, and Criteria. Disponible sur: <https://www.verywellhealth.com/how-ptsd-is-diagnosed-5114706>
  53. Weathers FW, Bovin MJ, Lee DJ, Sloan DM, Schnurr PP, Kaloupek DG, et al. The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5): Development and initial psychometric evaluation in military veterans. *Psychol Assess.* mars 2018;30(3):383-95. doi:10.1037/pas0000486 PubMed PMID: 28493729; PubMed Central PMCID: PMC5805662.
  54. Rivest-Beauregard M, Brunet A, Gaston L, Al Joboory S, Trousselard M, Simson JP, et al. The clinician-administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5) structured interview for PTSD: A French language validation study. *Psychol Assess.* mars

2022;34(3):e26-31. doi:10.1037/pas0001099 PubMed PMID: 35007103.

55. Boeschoten MA, Van der Aa N, Bakker A, Ter Heide FJJ, Hoofwijk MC, Jongedijk RA, et al. Development and Evaluation of the Dutch Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5). *Eur J Psychotraumatology*. 22 nov 2018;9(1):1546085. doi:10.1080/20008198.2018.1546085 PubMed PMID: 30510643; PubMed Central PMCID: PMC6263102.

56. Müller-Engelmann M, Schnyder U, Dittmann C, Priebe K, Bohus M, Thome J, et al. Psychometric Properties and Factor Structure of the German Version of the Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5. *Assessment*. sept 2020;27(6):1128-38. doi:10.1177/1073191118774840 PubMed PMID: 29766744.

57. Jackson BN, Weathers FW, Jeffirs SM, Preston TJ, Brydon CM. The revised Clinician-Administered PTSD scale for DSM-5 (CAPS-5-R): Initial psychometric evaluation in a trauma-exposed community sample. *J Trauma Stress*. 2025;38(1):40-52. doi:10.1002/jts.23093

58. Blevins CA, Weathers FW, Davis MT, Witte TK, Domino JL. The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and Initial Psychometric Evaluation. *J Trauma Stress*. 2015;28(6):489-98. doi:10.1002/jts.22059

59. Bovin MJ, Marx BP, Weathers FW, Gallagher MW, Rodriguez P, Schnurr PP, et al. Psychometric properties of the PTSD Checklist for Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders—Fifth Edition (PCL-5) in veterans. *Psychol Assess*. nov 2016;28(11):1379-91. Located at: 2015-55809-001. doi:10.1037/pas0000254

60. Foa EB, McLean CP, Zang Y, Zhong J, Rauch S, Porter K, et al. Psychometric properties of the Posttraumatic Stress Disorder Symptom Scale Interview for DSM–5 (PSSI–5). *Psychol Assess*. oct 2016;28(10):1159-65. Located at: 2015-57069-001. doi:10.1037/pas0000259

61. Maguen S, Batten A, Siegel SE, Huggins J, Snow JL, Fenn LM, et al. Validation of the EDDS-5 self-report survey against the SCID-5 diagnostic interview in US veterans. *Eat Behav*. 1 janv 2024;52:101846. doi:10.1016/j.eatbeh.2024.101846

62. Asmundson GJG, Thorisdottir AS, Roden-Foreman JW, Baird SO, Witcraft SM, Stein AT, et al. A meta-analytic review of cognitive processing therapy for adults with posttraumatic stress disorder. *Cogn Behav Ther*. 2 janv 2019;48(1):1-14. doi:10.1080/16506073.2018.1522371 PubMed PMID: 30332919.

63. Cusack K, Jonas DE, Forneris CA, Wines C, Sonis J, Middleton JC, et al. Psychological treatments for adults with posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. févr 2016;43:128-41. doi:10.1016/j.cpr.2015.10.003 PubMed PMID: 26574151.

64. A comparison of cognitive-processing therapy with prolonged exposure and a waiting condition for the treatment of chronic posttraumatic stress disorder in female rape victims. - EBSCO [Internet]. [cité 28 août 2025]. Disponible sur: <https://research-ebsco-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/c/z33c1l/viewer/pdf/at27sakpy5?route=details>
65. Morina N, Koerssen R, Pollet TV. Interventions for children and adolescents with posttraumatic stress disorder: A meta-analysis of comparative outcome studies. *Clin Psychol Rev.* 1 juill 2016;47:41-54. doi:10.1016/j.cpr.2016.05.006
66. Lewis C, Roberts NP, Gibson S, Bisson JI. Dropout from psychological therapies for post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults: systematic review and meta-analysis. *Eur J Psychotraumatology.* 9 mars 2020;11(1):1709709. doi:10.1080/20008198.2019.1709709 PubMed PMID: 32284816; PubMed Central PMCID: PMC7144189.
67. Powers MB, Halpern JM, Ferenschak MP, Gillihan SJ, Foa EB. A meta-analytic review of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder. *Clin Psychol Rev.* août 2010;30(6):635-41. doi:10.1016/j.cpr.2010.04.007 PubMed PMID: 20546985.
68. VA.gov | Veterans Affairs [General Information] [Internet]. [cité 28 août 2025]. Disponible sur: [https://www.ptsd.va.gov/professional/treat/txessentials/prolonged\\_exposure\\_pro.asp](https://www.ptsd.va.gov/professional/treat/txessentials/prolonged_exposure_pro.asp) ?
69. McLean CP, Levy HC, Miller ML, Tolin DF. Exposure therapy for PTSD: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev.* 1 févr 2022;91:102115. doi:10.1016/j.cpr.2021.102115
70. Bisson JI, Berliner L, Cloitre M, Forbes D, Jensen TK, Lewis C, et al. The International Society for Traumatic Stress Studies New Guidelines for the Prevention and Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: Methodology and Development Process. *J Trauma Stress.* 2019;32(4):475-83. doi:10.1002/jts.22421
71. VA/DoD TLG. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Posttraumatic Stress Disorder and Acute Stress Disorder. 2023.
72. VA.gov | Veterans Affairs [General Information] [Internet]. [cité 28 août 2025]. Disponible sur: [https://www.ptsd.va.gov/professional/treat/txessentials/written\\_exposure\\_therapy.asp](https://www.ptsd.va.gov/professional/treat/txessentials/written_exposure_therapy.asp) ?
73. Kothgassner OD, Goreis A, Kafka JX, Van Eickels RL, Plener PL, Felnhöfer A. Virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder (PTSD): a meta-analysis. *Eur J Psychotraumatology.* 31 déc 2019;10(1):1654782. doi:10.1080/20008198.2019.1654782 PubMed PMID: 31489138.

74. Lely JCG, Smid GE, Jongedijk RA, W. Knipscheer J, Kleber RJ. The effectiveness of narrative exposure therapy: a review, meta-analysis and meta-regression analysis. *Eur J Psychotraumatology*. 10(1):1550344. doi:10.1080/20008198.2018.1550344 PubMed PMID: 31007868; PubMed Central PMCID: PMC6450467.
75. Purnell L, Graham A, Chiu K, Trickey D, Meiser-Stedman R. A systematic review and meta-analysis of PTSD symptoms at mid-treatment during trauma-focused treatment for PTSD. *J Anxiety Disord*. 1 oct 2024;107:102925. doi:10.1016/j.janxdis.2024.102925
76. emma@essentia.fr. État de la science : Thérapie de désensibilisation et de retraitement par le mouvement oculaire (EMDR). IFEMDR [Internet]. 27 sept 2024 [cité 28 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ifemdr.fr/etat-de-la-science-therapie-de-desensibilisation-et-de-retraitement-par-le-mouvement-oculaire-emdr/>
77. Chen YR, Hung KW, Tsai JC, Chu H, Chung MH, Chen SR, et al. Efficacy of eye-movement desensitization and reprocessing for patients with posttraumatic-stress disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PloS One*. 2014;9(8):e103676. doi:10.1371/journal.pone.0103676 PubMed PMID: 25101684; PubMed Central PMCID: PMC4125321.
78. van den Hout MA, Engelhard IM. How does EMDR work? *J Exp Psychopathol*. 1 déc 2012;3(5):724-38. doi:10.5127/jep.028212
79. Landin-Romero R, Moreno-Alcazar A, Pagani M, Amann BL. How Does Eye Movement Desensitization and Reprocessing Therapy Work? A Systematic Review on Suggested Mechanisms of Action. *Front Psychol*. 13 août 2018;9:1395. doi:10.3389/fpsyg.2018.01395 PubMed PMID: 30166975; PubMed Central PMCID: PMC6106867.
80. Watts BV, Schnurr PP, Mayo L, Young-Xu Y, Weeks WB, Friedman MJ. Meta-Analysis of the Efficacy of Treatments for Posttraumatic Stress Disorder. *J Clin Psychiatry*. 15 juin 2013;74(06):e541-50. doi:10.4088/JCP.12r08225
81. Mavranouzouli I, Megnin-Viggars O, Grey N, Bhutani G, Leach J, Daly C, et al. Cost-effectiveness of psychological treatments for post-traumatic stress disorder in adults. *PloS One*. 2020;15(4):e0232245. doi:10.1371/journal.pone.0232245 PubMed PMID: 32353011; PubMed Central PMCID: PMC7192458.
82. de Roos C, van der Oord S, Zijlstra B, Lucassen S, Perrin S, Emmelkamp P, et al. Comparison of eye movement desensitization and reprocessing therapy, cognitive behavioral writing therapy, and wait-list in pediatric posttraumatic stress disorder following single-incident trauma: a multicenter randomized clinical trial. *J Child Psychol*

Psychiatry. 2017;58(11):1219-28. doi:10.1111/jcpp.12768

83. Schnurr PP, Hamblen JL, Wolf J, Collier R, Collie C, Fuller MA, et al. The Management of Posttraumatic Stress Disorder and Acute Stress Disorder: Synopsis of the 2023 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 27 févr 2024. Located at: world. doi:10.7326/M23-2757

84. Lang AJ, Hamblen JL, Holtzheimer P, Kelly U, Norman SB, Riggs D, et al. A clinician's guide to the 2023 VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Posttraumatic Stress Disorder and Acute Stress Disorder. *J Trauma Stress*. févr 2024;37(1):19-34. doi:10.1002/jts.23013 PubMed PMID: 38184799.

85. Jia Y, Ye Z, Yang F, Chai J, Xu H, Yang J, et al. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Psychopharmacol*. 14 juin 2025;15:20451253251342628. doi:10.1177/20451253251342628 PubMed PMID: 40529797; PubMed Central PMCID: PMC12171264.

86. Williams T, Phillips NJ, Stein DJ, Ipser JC. Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2 mars 2022;2022(3):CD002795. doi:10.1002/14651858.CD002795.pub3 PubMed PMID: 35234292; PubMed Central PMCID: PMC8889888.

87. Guidetti C, Feeney A, Hock RS, Iovieno N, Hernández Ortiz JM, Fava M, et al. Antidepressants in the acute treatment of post-traumatic stress disorder in adults: a systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. mai 2025;40(3):138. doi:10.1097/YIC.0000000000000554

88. Krystal JH, Rosenheck RA, Cramer JA, Vessicchio JC, Jones KM, Vertrees JE, et al. Adjunctive Risperidone Treatment for Antidepressant-Resistant Symptoms of Chronic Military Service-Related PTSD: A Randomized Trial. *JAMA*. 3 août 2011;306(5):493-502. doi:10.1001/jama.2011.1080

89. Villarreal G, Hamner MB, Cañive JM, Robert S, Calais LA, Durklaski V, et al. Efficacy of Quetiapine Monotherapy in Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. déc 2016;173(12):1205-12. doi:10.1176/appi.ajp.2016.15070967

90. Carey P, Suliman S, Ganesan K, Seedat S, Stein DJ. Olanzapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: efficacy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2012;27(4):386-91. doi:10.1002/hup.2238

91. Mayhew MS. Pharmacological Treatment of Posttraumatic Stress Disorder. *J*

Nurse Pract. mars 2011;7(3):236-7. doi:10.1016/j.nurpra.2011.01.008

92. Davis LL, Behl S, Lee D, Zeng H, Skubiak T, Weaver S, et al. Brexpiprazole and Sertraline Combination Treatment in Posttraumatic Stress Disorder. *JAMA Psychiatry*. mars 2025;82(3):218-27. doi:10.1001/jamapsychiatry.2024.3996 PubMed PMID: 39693081; PubMed Central PMCID: PMC11883513.

93. Guina J, Rossetter SR, DeRHODES BJ, Nahhas RW, Welton RS. Benzodiazepines for PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Psychiatr Pract*. juill 2015;21(4):281. doi:10.1097/PRA.0000000000000091

94. Campos B, Vinder V, Passos RBF, Coutinho ESF, Vieira NCP, Leal KB, et al. To BDZ or not to BDZ? That is the question! Is there reliable scientific evidence for or against using benzodiazepines in the aftermath of potentially traumatic events for the prevention of PTSD? A systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 avr 2022;36(4):449-59. doi:10.1177/02698811221080464

95. Bajor LA, Balsara C, Osser DN. An evidence-based approach to psychopharmacology for posttraumatic stress disorder (PTSD) - 2022 update. *Psychiatry Res*. 1 nov 2022;317:114840. doi:10.1016/j.psychres.2022.114840

96. Baniasadi M, Hosseini G, Fayyazi Bordbar MR, Ardani AR, Toroghi HM. Effect of Pregabalin Augmentation in Treatment of Patients with Combat-Related Chronic Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized Controlled Trial. *J Psychiatr Pract*. nov 2014;20(6):419. doi:10.1097/01.pra.0000456590.12998.41

97. Psychiatrist.com [Internet]. [cité 3 oct 2025]. Topiramate Monotherapy for Civilian Posttraumatic Stress Disorder: A Controlled Pilot Study. Disponible sur: <https://www.psychiatrist.com/pcc/topiramate-monotherapy-civilian-posttraumatic-stress-disorder-controlled-pilot-study/>

98. Prillinger K, Goreis A, Macura S, Hajek Gross C, Lozar A, Fanninger S, et al. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of dialectical behavior therapy variants for the treatment of post-traumatic stress disorder. *Eur J Psychotraumatology*. 15(1):2406662. doi:10.1080/20008066.2024.2406662 PubMed PMID: 39351658; PubMed Central PMCID: PMC11445934.

99. MacIntyre M, MD. Verywell Health [Internet]. [cité 26 juin 2025]. How PTSD Is Treated. Disponible sur: <https://www.verywellhealth.com/how-ptsd-is-treated-5113678>

100. Strauss JL, Coeytaux R, McDuffie J, Nagi A, John W Williams J. INTRODUCTION. In: *Efficacy of Complementary and Alternative Medicine Therapies for Posttraumatic Stress Disorder* [Internet] [Internet]. Department of Veterans Affairs (US); 2011 [cité 26 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82770/>

101. Akhtar A, and Pilkhwal Sah S. Advances in the pharmacotherapeutic management of post-traumatic stress disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 22 sept 2021;22(14):1919-30. doi:10.1080/14656566.2021.1935871 PubMed PMID: 34124975.
102. Forman-Hoffman V, Middleton JC, Feltner C, Gaynes BN, Weber RP, Bann C, et al. Psychological and Pharmacological Treatments for Adults With Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 [cité 26 juin 2025]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525132/> PubMed PMID: 30204376.
103. Steven. Chapter 2: Limitations of Traditional PTSD Therapies. PTSD Healing [Internet]. 30 oct 2024 [cité 26 juin 2025]. Disponible sur: <https://ptsdhealing.net/chapter-2-limitations-of-traditional-ptsd-therapies/>
104. The Limitations of Evidence-Based Treatments for PTSD | Psychology Today [Internet]. [cité 26 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.psychologytoday.com/us/blog/struggle-well/202208/the-limitations-evidence-based-treatments-ptsd>
105. Varker T, Jones KA, Arjmand HA, Hinton M, Hiles SA, Freijah I, et al. Dropout from guideline-recommended psychological treatments for posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord Rep*. 1 avr 2021;4:100093. doi:10.1016/j.jadr.2021.100093
106. Semmlinger V, Takano K, Wolkenstein L, Krüger-Gottschalk A, Kuck S, Dyer A, et al. Dropout From Trauma-Focused Treatment for PTSD in a Naturalistic Setting. *Clin Psychol Eur*. 7(1):e14491. doi:10.32872/cpe.14491 PubMed PMID: 40177333; PubMed Central PMCID: PMC11960572.
107. Shepherd-Banigan M, Shapiro A, Stechuchak KM, Sheahan KL, Ackland PE, Smith VA, et al. Exploring the importance of predisposing, enabling, and need factors for promoting Veteran engagement in mental health therapy for post-traumatic stress: a multiple methods study. *BMC Psychiatry*. 27 mai 2023;23:372. doi:10.1186/s12888-023-04840-7 PubMed PMID: 37237261; PubMed Central PMCID: PMC10219808.
108. Bremer-Hoeve S, van Vliet NI, van Bronswijk SC, Huntjens RJC, de Jongh A, van Dijk MK. Predictors of treatment dropout in patients with posttraumatic stress disorder due to childhood abuse<sup>1</sup>. *Front Psychiatry*. 4 août 2023;14:1194669. doi:10.3389/fpsy.2023.1194669 PubMed PMID: 37599872; PubMed Central PMCID: PMC10436563.
109. Powers MB, Halpern JM, Ferenschak MP, Gillihan SJ, Foa EB. A Meta-Analytic

- Review of Prolonged Exposure for Posttraumatic Stress Disorder. *Focus*. juill 2013;11(3):428-36. doi:10.1176/appi.focus.11.3.428
110. Grech P, Grech R. A Comparison of Narrative Exposure Therapy and Non-Trauma-Focused Treatment in Post-Traumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Issues Ment Health Nurs*. févr 2020;41(2):91-101. doi:10.1080/01612840.2019.1650853 PubMed PMID: 31661649.
  111. Tran US, Gregor B. The relative efficacy of bona fide psychotherapies for post-traumatic stress disorder: a meta-analytical evaluation of randomized controlled trials. *BMC Psychiatry*. 26 juill 2016;16(1):266. doi:10.1186/s12888-016-0979-2
  112. Ugeskriftet.dk [Internet]. [cité 26 juin 2025]. Comparing treatments for post-traumatic stress disorder – a systematic review. Disponible sur: <https://ugeskriftet.dk/dmj/comparing-treatments-post-traumatic-stress-disorder-systematic-review>
  113. Klaeth JR, Jensen AG, Auren TJB, Solem S. 12-month follow-up of intensive outpatient treatment for PTSD combining prolonged exposure therapy, EMDR and physical activity. *BMC Psychiatry*. 26 mars 2024;24:225. doi:10.1186/s12888-024-05656-9 PubMed PMID: 38532374; PubMed Central PMCID: PMC10964674.
  114. Nichols DE, Walter H. The History of Psychedelics in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. juill 2021;54(04):151-66. doi:10.1055/a-1310-3990
  115. Noorani T, Alderson-Day B. Spotlight commentary: REBUS and the anarchic brain. *Neurosci Conscious*. 1 janv 2020;2020(1):niaa007. doi:10.1093/nc/niaa007
  116. Joneborg I, Lee Y, Di Vincenzo JD, Ceban F, Meshkat S, Lui LMW, et al. Active mechanisms of ketamine-assisted psychotherapy: A systematic review. *J Affect Disord*. 15 oct 2022;315:105-12. doi:10.1016/j.jad.2022.07.030
  117. Steenkamp MM, Litz BT, Hoge CW, Marmar CR. Psychotherapy for Military-Related PTSD: A Review of Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 4 août 2015;314(5):489-500. doi:10.1001/jama.2015.8370
  118. Clinical Psychedelic Lab [Internet]. [cité 3 oct 2025]. What is psychedelic-assisted therapy? Disponible sur: <https://www.monash.edu/medicine/scs/clinical-psychedelic-lab/what-is-psychedelic-assisted-therapy>
  119. Lewis BR, Byrne K. A Review of MDMA-Assisted Therapy for Posttraumatic Stress Disorder. *Focus J Life Long Learn Psychiatry*. juill 2023;21(3):247-56. doi:10.1176/appi.focus.20220088 PubMed PMID: 37404966; PubMed Central PMCID: PMC10316220.
  120. NCCIH [Internet]. [cité 3 oct 2025]. Psilocybin for Mental Health and Addiction: What You Need To Know. Disponible sur: <https://www.nccih.nih.gov/health/psilocybin->

121. Authors, Barbara AM, Xie W, Mahood Q, Hamson A. Ketamine for Adults With Treatment-Resistant Depression or Posttraumatic Stress Disorder: A 2023 Update: Rapid Review [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 [cité 3 oct 2025]. (CADTH Health Technology Review). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK602384/> PubMed PMID: 38564542.
122. Bostoen T, Tap S, Breeksema J, Schoevers R. Post-traumatic stress disorder in psychedelic research. *Int Rev Neurobiol.* 2025;181:329-55. doi:10.1016/bs.irn.2025.02.004 PubMed PMID: 40541315.
123. Feduccia AA, Jerome L, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Mithoefer MC, Doblin R. Breakthrough for Trauma Treatment: Safety and Efficacy of MDMA-Assisted Psychotherapy Compared to Paroxetine and Sertraline. *Front Psychiatry.* 12 sept 2019;10:650. doi:10.3389/fpsy.2019.00650 PubMed PMID: 31572236; PubMed Central PMCID: PMC6751381.
124. Commissioner O of the. FDA [Internet]. FDA; 2024 [cité 3 oct 2025]. FDA Issues First Draft Guidance on Clinical Trials with Psychedelic Drugs. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-first-draft-guidance-clinical-trials-psychedelic-drugs>
125. Wolfgang AS, Fonzo GA, Gray JC, Krystal JH, Grzenda A, Widge AS, et al. MDMA and MDMA-Assisted Therapy. *Am J Psychiatry.* janv 2025;182(1):79-103. doi:10.1176/appi.ajp.20230681
126. Clark D. Times Union [Internet]. 2025 [cité 3 oct 2025]. New York lawmakers consider legalizing psilocybin for medicinal purposes. Disponible sur: <https://www.timesunion.com/state/article/new-york-lawmakers-considering-legalizing-21074747.php>
127. Dubus Z, Grandgeorge E, Verroust V. History of the administration of psychedelics in France. *Front Psychol.* 1 sept 2023;14:1131565. doi:10.3389/fpsyg.2023.1131565 PubMed PMID: 37744588; PubMed Central PMCID: PMC10513055.
128. Perivoliotis D, Knopp K, Remick S, Kaigle A, Stauffer CS, Khalifian C, et al. Bringing MDMA-assisted therapy for PTSD to traditional healthcare systems: tending to set and setting. *Front Psychiatry.* 23 janv 2025;16:1433999. doi:10.3389/fpsy.2025.1433999 PubMed PMID: 39925875; PubMed Central PMCID: PMC11804254.
129. Shahrour G, Sohail K, Elrais S, Khan MH, Javeid J, Samdani K, et al. MDMA-assisted psychotherapy for the treatment of PTSD: A systematic review and meta-

analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Neuropsychopharmacol Rep.* 9 oct 2024;44(4):672-81. doi:10.1002/npr2.12485 PubMed PMID: 39381877; PubMed Central PMCID: PMC11609750.

130. Yang J, Wang N, Luo W, Gao J. The efficacy and safety of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis from randomized controlled trials. *Psychiatry Res.* 1 sept 2024;339:116043. doi:10.1016/j.psychres.2024.116043

131. Singh B. MDMA-Assisted Therapy for Post-Traumatic Stress Disorder: Regulatory Challenges and a Path Forward. *CNS Drugs.* avr 2025;39(4):339-43. doi:10.1007/s40263-025-01162-y PubMed PMID: 39955464; PubMed Central PMCID: PMC11910333.

132. Morland LA, Rothbaum BO, Sippel LM, Maples-Keller J, Schnurr PP. State of the Science: MDMA-assisted psychotherapy for the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress.* 2026;39(2):173-87. doi:10.1002/jts.70060

133. Hysek CM, Schmid Y, Simmler LD, Domes G, Heinrichs M, Eisenegger C, et al. MDMA enhances emotional empathy and prosocial behavior. *Soc Cogn Affect Neurosci.* nov 2014;9(11):1645-52. doi:10.1093/scan/nst161 PubMed PMID: 24097374; PubMed Central PMCID: PMC4221206.

134. Dumont GJH, Sweep FCGJ, van der Steen R, Hermesen R, Donders ART, Touw DJ, et al. Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) administration. *Soc Neurosci.* 1 août 2009;4(4):359-66. doi:10.1080/17470910802649470 PubMed PMID: 19562632.

135. Kirkpatrick MG, Lee R, Wardle MC, Jacob S, de Wit H. Effects of MDMA and Intranasal Oxytocin on Social and Emotional Processing. *Neuropsychopharmacology.* juin 2014;39(7):1654-63. doi:10.1038/npp.2014.12 PubMed PMID: 24448644; PubMed Central PMCID: PMC4023138.

136. Stallen M, De Dreu CKW, Shalvi S, Smidts A, Sanfey AG. The Herding Hormone: Oxytocin Stimulates In-Group Conformity. *Psychol Sci.* 1 nov 2012;23(11):1288-92. doi:10.1177/0956797612446026

137. Carhart-Harris RL, Murphy K, Leech R, Erritzoe D, Wall MB, Ferguson B, et al. The Effects of Acutely Administered 3,4-Methylenedioxymethamphetamine on Spontaneous Brain Function in Healthy Volunteers Measured with Arterial Spin Labeling and Blood Oxygen Level–Dependent Resting State Functional Connectivity. *Biol Psychiatry.* 15 oct 2015;Serotonin, Mood, and Anxiety78(8):554-62. doi:10.1016/j.biopsych.2013.12.015

138. Müller F, Brändle R, Liechti ME, Borgwardt S. Neuroimaging of chronic MDMA

- ("ecstasy") effects: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 janv 2019;96:10-20. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.11.004
139. Young MB, Andero R, Ressler KJ, Howell LL. 3,4-Methylenedioxymethamphetamine facilitates fear extinction learning. *Transl Psychiatry.* sept 2015;5(9):e634. doi:10.1038/tp.2015.138 PubMed PMID: 26371762; PubMed Central PMCID: PMC5068803.
140. Kamboj SK, Kilford EJ, Minchin S, Moss A, Lawn W, Das RK, et al. Recreational 3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine (MDMA) or 'ecstasy' and self-focused compassion: Preliminary steps in the development of a therapeutic psychopharmacology of contemplative practices. *J Psychopharmacol (Oxf).* 1 sept 2015;29(9):961-70. doi:10.1177/0269881115587143
141. Bedi G, Phan KL, Angstadt M, de Wit H. Effects of MDMA on sociability and neural response to social threat and social reward. *Psychopharmacology (Berl).* nov 2009;207(1):73-83. doi:10.1007/s00213-009-1635-z PubMed PMID: 19680634; PubMed Central PMCID: PMC3328967.
142. Bedi G, Hyman D, de Wit H. Is Ecstasy an "Empathogen"? Effects of  $\pm$ 3,4-Methylenedioxymethamphetamine on Prosocial Feelings and Identification of Emotional States in Others. *Biol Psychiatry.* 15 déc 2010;Cortical Development and Cognitive Function68(12):1134-40. doi:10.1016/j.biopsych.2010.08.003
143. Feduccia AA, Mithoefer MC. MDMA-assisted psychotherapy for PTSD: Are memory reconsolidation and fear extinction underlying mechanisms? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 8 juin 2018;84:221-8. doi:10.1016/j.pnpbp.2018.03.003
144. Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, Harrison C, Kleiman S, Parker-Guilbert K, et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med.* juin 2021;27(6):1025-33. doi:10.1038/s41591-021-01336-3
145. Jerome L, Feduccia AA, Wang JB, Hamilton S, Yazar-Klosinski B, Emerson A, et al. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. *Psychopharmacology (Berl).* 2020;237(8):2485-97. doi:10.1007/s00213-020-05548-2
146. Højlund M, Kafali HY, Kirmızı B, Fusar-Poli P, Correll CU, Cortese S, et al. Efficacy, all-cause discontinuation, and safety of serotonergic psychedelics and MDMA to treat mental disorders: A living systematic review with meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1 déc 2025;101:41-55. doi:10.1016/j.euroneuro.2025.09.011
147. Madero S, Alvarez OD. Premise, promise and challenges of MDMA assisted

- therapy for PTSD. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1 mai 2023;70:19-20. doi:10.1016/j.euroneuro.2023.02.002
148. Phase 3 trial suggests benefit of MDMA-assisted therapy for PTSD. *Brown Univ Psychopharmacol Update.* 1 août 2021;32(8):1-6. Located at: 151829668. doi:10.1002/pu.30752
149. Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L, Mithoefer A, Wagner M, Walsh Z, et al. RETRACTED ARTICLE: MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology (Berl).* 2019;236(9):2735-45. doi:10.1007/s00213-019-05249-5 PubMed PMID: 31065731; PubMed Central PMCID: PMC6695343.
150. Krediet E, Bostoen T, Breeksema J, van Schagen A, Passie T, Vermetten E. Reviewing the Potential of Psychedelics for the Treatment of PTSD. *Int J Neuropsychopharmacol.* 24 juin 2020;23(6):385-400. doi:10.1093/ijnp/pyaa018
151. Kodancha M, Chahrour H, Carey C, Fazeli H, Azadian A, Kajitani SH. Evaluating the efficacy and safety of MDMA for the treatment of Post Traumatic Stress Disorder: a systematic review. *UCC Stud Med J.* 17 oct 2025;5:28-37. doi:10.33178/SMJ.2025.1.4
152. Zorumski CF, Izumi Y, Mennerick S. Ketamine: NMDA Receptors and Beyond. *J Neurosci.* 2 nov 2016;36(44):11158-64. doi:10.1523/JNEUROSCI.1547-16.2016 PubMed PMID: 27807158; PubMed Central PMCID: PMC5148235.
153. Boese M, Berman R, Radford K, Johnson LR, Choi K. Effects of ketamine on fear memory extinction: a review of preclinical literature. *Front Neurosci.* 30 avr 2025;19. doi:10.3389/fnins.2025.1546460
154. Almog S, Garcia-Romeu A, Walker KA, Weiner M, Berry MS. Self-reported improvements in comorbid post-traumatic stress disorder symptoms, depression, anxiety, and sleep among real-world patients receiving medical ketamine: Exploring the role of adjunct therapies. *Eur J Trauma Dissociation.* 1 sept 2025;9(3):100572. doi:10.1016/j.ejtd.2025.100572
155. Hess EM, Riggs LM, Michaelides M, Gould TD. Mechanisms of ketamine and its metabolites as antidepressants. *Biochem Pharmacol.* 1 mars 2022;197:114892. doi:10.1016/j.bcp.2021.114892
156. Johnson DE, Rodrigues NB, Weisz S, Chisamore N, Kaczmarek ES, Chen-Li DCJ, et al. Examining the impact of comorbid posttraumatic stress disorder on ketamine's real-world effectiveness in treatment-resistant depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1 févr 2025;91:69-77. doi:10.1016/j.euroneuro.2024.11.008

157. Topel M, Ciccone D. Ketamine Assisted EMDR Therapy™ for PTSD: investigating the synergistic effects of pharmacotherapy and psychotherapy. *Eur J Psychotraumatology*. 16(1):2572861. doi:10.1080/20008066.2025.2572861 PubMed PMID: 41186022; PubMed Central PMCID: PMC12587818.
158. Open-label trial suggests benefit of ketamine with therapy for chronic PTSD. *Brown Univ Psychopharmacol Update*. 2025;36(12):8-8. doi:10.1002/pu.31389
159. Kew BM, Porter RJ, Douglas KM, Glue P, Mentzel CL, Beaglehole B. Ketamine and psychotherapy for the treatment of psychiatric disorders: systematic review. *BJPsych Open*. 2 mai 2023;9(3):e79. doi:10.1192/bjo.2023.53 PubMed PMID: 37128856; PubMed Central PMCID: PMC10228275.
160. Pradhan B, Wainer I, Moaddel R, Torjman M, Goldberg M, Sabia M, et al. Trauma Interventions using Mindfulness Based Extinction and Reconsolidation (TIMBER) psychotherapy prolong the therapeutic effects of single ketamine infusion on post-traumatic stress disorder and co-morbid depression: a pilot randomized, placebo-controlled, crossover clinical trial. *Asia Pac J Clin Trials Nerv Syst Dis*. 1 janv 2017;2. doi:10.4103/2542-3932.211589
161. Pradhan B, Mitrev L, Moaddell R, Wainer IW. d-Serine is a potential biomarker for clinical response in treatment of post-traumatic stress disorder using (R,S)-ketamine infusion and TIMBER psychotherapy: A pilot study. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteomics*. juill 2018;1866(7):831-9. doi:10.1016/j.bbapap.2018.03.006 PubMed PMID: 29563072; PubMed Central PMCID: PMC9067607.
162. Shiroma PR, Thuras P, Wels J, Erbes C, Kehle-Forbes S, Polusny M. A Proof-of-Concept Study of Subanesthetic Intravenous Ketamine Combined With Prolonged Exposure Therapy Among Veterans With Posttraumatic Stress Disorder. *J Clin Psychiatry*. 10 nov 2020;81(6):20I13406. doi:10.4088/JCP.20I13406 PubMed PMID: 33176074.
163. Keizer BM, Roache JD, Jones JR, Kalpinski RJ, Porcerelli JH, Krystal JH. Continuous Ketamine Infusion for Pain as an Opportunity for Psychotherapy for PTSD: A Case Series of Ketamine-Enhanced Psychotherapy for PTSD and Pain (KEP-P2). *Psychother Psychosom*. 2020;89(5):326-9. doi:10.1159/000507095 PubMed PMID: 32248200.
164. Davis AK, Mangini P, Xin Y. Ketamine-assisted psychotherapy for trauma-exposed patients in an outpatient setting: A clinical chart review study. *J Psychedelic Stud*. 1 oct 2021;5(2):94-102. doi:10.1556/2054.2021.00179
165. Nutt DJ, Peill JM, Weiss B, Godfrey K, Carhart-Harris RL, Erritzoe D. Psilocybin and Other Classic Psychedelics in Depression. *Curr Top Behav Neurosci*.

2024;66:149-74. doi:10.1007/7854\_2023\_451 PubMed PMID: 37955822.

166. Szafoni S, Gręblowski P, Grabowska K, Więckiewicz G. Unlocking the healing power of psilocybin: an overview of the role of psilocybin therapy in major depressive disorder, obsessive-compulsive disorder and substance use disorder. *Front Psychiatry*. 11 juin 2024;15:1406888. doi:10.3389/fpsy.2024.1406888 PubMed PMID: 38919636; PubMed Central PMCID: PMC11196758.

167. Fradet M, Kelly CM, Donnelly AJ, Suppes T. Psilocybin and hallucinogenic mushrooms. *CNS Spectr*. déc 2024;29(6):611-32. doi:10.1017/S1092852924002487 PubMed PMID: 39789676.

168. Choi C, Johnson DE, Chen-Li D, Rosenblat J. Mechanisms of psilocybin on the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Psychopharmacol (Oxf)*. janv 2026;40(1):134-8. doi:10.1177/02698811241286771 PubMed PMID: 39360403; PubMed Central PMCID: PMC13199634.

169. Burback L, Brémault-Phillips S, Nijdam MJ, McFarlane A, Vermetten E. Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A State-of-the-art Review. *Curr Neuropsychopharmacol*. 2024;22(4):557-635. doi:10.2174/1570159X21666230428091433 PubMed PMID: 37132142; PubMed Central PMCID: PMC10845104.

170. Yu Z, Burback L, Winkler O, Xu L, Dennett L, Vermetten E, et al. Alterations in brain network connectivity and subjective experience induced by psychedelics: a scoping review. *Front Psychiatry*. 14 mai 2024;15:1386321. doi:10.3389/fpsy.2024.1386321 PubMed PMID: 38807690; PubMed Central PMCID: PMC11131165.

171. Shinozuka K, Jerotic K, Mediano P, Zhao AT, Preller KH, Carhart-Harris R, et al. Synergistic, multi-level understanding of psychedelics: three systematic reviews and meta-analyses of their pharmacology, neuroimaging and phenomenology. *Transl Psychiatry*. 4 déc 2024;14:485. doi:10.1038/s41398-024-03187-1 PubMed PMID: 39632810; PubMed Central PMCID: PMC11618481.

172. Study Results | NCT05312151 | The Safety and Tolerability of COMP360 in Participants With Post-traumatic Stress Disorder | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 8 juill 2026]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05312151>

173. Study Details | NCT06386003 | Psilocybin-Assisted Cognitive Processing Therapy for Chronic PTSD | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 8 juill 2026]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06386003>

174. Meshkat S, J Zeifman R, Stewart K, Janssen-Aguilar R, Lou W, Jetly R, et al. Psilocybin-assisted massed cognitive processing therapy for chronic posttraumatic stress disorder: Protocol for an open-label pilot feasibility trial. *PloS One*.

- 2025;20(1):e0313741. doi:10.1371/journal.pone.0313741 PubMed PMID: 39823496; PubMed Central PMCID: PMC11741563.
175. Biscoe N, Bonson A, Slavin M, Busuttill W, MacManus D, Cox A, et al. Psilocybin-assisted psychotherapy for the treatment of PTSD in UK armed forces veterans: A feasibility study protocol. *Eur J Trauma Dissociation*. 1 déc 2023;7(4):100359. doi:10.1016/j.ejtd.2023.100359
  176. Witczyńska A, Fijałkowski Ł, Mirowska-Guzel D, Blecharz-Klin K, Nowaczyk A. Structural and Pharmacological Insights into Propranolol: An Integrated Crystallographic Perspective. *Int J Mol Sci*. 16 oct 2025;26(20):10080. doi:10.3390/ijms262010080 PubMed PMID: 41155370; PubMed Central PMCID: PMC12564157.
  177. Raut SB, Canales JJ, Ravindran M, Eri R, Benedek DM, Ursano RJ, et al. Effects of propranolol on the modification of trauma memory reconsolidation in PTSD patients: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 1 juin 2022;150:246-56. doi:10.1016/j.jpsychires.2022.03.045
  178. Pigeon S, Lonergan M, Rotondo O, Pitman RK, Brunet A. Impairing memory reconsolidation with propranolol in healthy and clinical samples: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 31 mars 2022;47(2):E109-22. doi:10.1503/jpn.210057 PubMed PMID: 35361699; PubMed Central PMCID: PMC8979654.
  179. Giustino TF, Fitzgerald PJ, Maren S. Revisiting propranolol and PTSD: Memory erasure or extinction enhancement? *Neurobiol Learn Mem*. avr 2016;130:26-33. doi:10.1016/j.nlm.2016.01.009 PubMed PMID: 26808441; PubMed Central PMCID: PMC4818733.
  180. Bolsoni LM, Zuardi AW. Pharmacological interventions during the process of reconsolidation of aversive memories: A systematic review. *Neurobiol Stress*. 21 août 2019;11:100194. doi:10.1016/j.ynstr.2019.100194 PubMed PMID: 31832508; PubMed Central PMCID: PMC6889468.
  181. Brunet A, Saumier D, Liu A, Streiner DL, Tremblay J, Pitman RK. Reduction of PTSD Symptoms With Pre-Reactivation Propranolol Therapy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. mai 2018;175:427-33. doi:10.1176/appi.ajp.2017.17050481
  182. Li H, Zhang Z, Yang S, Zhu G. Systematic review and meta-analysis of propranolol in the prevention and treatment of post-traumatic stress disorder. *Front Pharmacol*. 29 janv 2025;16:1545493. doi:10.3389/fphar.2025.1545493 PubMed PMID: 39944616; PubMed Central PMCID: PMC11814184.
  183. Passie T, Loizaga-Velder A, Danforth A, Grob CS, Greer GR, Erritzoe D, et al.

A model training curriculum for psychedelic, psycholytic, and entactogen-assisted psychotherapy. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 janv 2026;40(1):98-109. doi:10.1177/02698811241282759

184. Golden TL, Magsamen S, Sandu CC, Lin S, Roebuck GM, Shi KM, et al. Effects of Setting on Psychedelic Experiences, Therapies, and Outcomes: A Rapid Scoping Review of the Literature. *Curr Top Behav Neurosci*. 2022;56:35-70. doi:10.1007/7854\_2021\_298 PubMed PMID: 35138585.

185. Pronovost-Morgan C, Greenway KT, Roseman L. An international Delphi consensus for reporting of setting in psychedelic clinical trials. *Nat Med*. 2025;31(7):2186-95. doi:10.1038/s41591-025-03685-9 PubMed PMID: 40461819; PubMed Central PMCID: PMC12283393.

186. Patch K, Smith WR. What are set and setting: Reducing vagueness to improve research and clinical practice. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 26 mai 2025;39(9):900-9. doi:10.1177/02698811251337372 PubMed PMID: 40415530; PubMed Central PMCID: PMC12354155.

187. Swainson J, Brietzke E, Khullar A, McIntyre RS, Soares CN. Ketamine, Psychedelics, and Psychotherapy: Reframing, Redefining, Renaming Treatment Models. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 28 oct 2025;71(2):83-8. doi:10.1177/07067437251389090 PubMed PMID: 41148143; PubMed Central PMCID: PMC12568541.

188. Lee A, Rosenbaum D, Buchman DZ. Informed Consent to Psychedelic-Assisted Psychotherapy: Ethical Considerations. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. mai 2024;69(5):309-13. doi:10.1177/07067437231225937 PubMed PMID: 38232948; PubMed Central PMCID: PMC11032091.

189. Modlin NL, Creed M, Sarang M, Maggio C, Rucker JJ, Williamson V. Trauma-Informed Care in Psychedelic Therapy Research: A Qualitative Literature Review of Evidence-Based Psychotherapy Interventions in PTSD and Psychedelic Therapy Across Conditions. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 20 janv 2024;20:109-35. doi:10.2147/NDT.S432537 PubMed PMID: 38268571; PubMed Central PMCID: PMC10807282.

190. Villiger D. How to Make Psychedelic-Assisted Therapy Safer. *Camb Q Healthc Ethics*. 2 déc 2024;1-15. doi:10.1017/S0963180124000604

191. Marks M, Brendel RW, Shachar C, Cohen IG. Essentials of Informed Consent to Psychedelic Medicine. *JAMA Psychiatry*. 1 juin 2024;81(6):611-7. doi:10.1001/jamapsychiatry.2024.0184

192. McGuire AL, Neitzke-Spruill L, Robinson JO, Beit CS, Singh N, Mathai DS, et

- al. Reported Safety Practices of Publicly Advertised Psychedelic Retreats. *JAMA Netw Open.* 7 janv 2026;9(1):e2552505. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.52505 PubMed PMID: 41499117; PubMed Central PMCID: PMC12780929.
193. Behera HK, Joga R, Yerram S, Karnati P, Mergu T, Gandhi K, et al. Exploring the regulatory framework of psychedelics in the US & Europe. *Asian J Psychiatry.* 1 déc 2024;102:104242. doi:10.1016/j.ajp.2024.104242
194. Adams DR, Allen H, Nicol GE, Cabassa LJ. Moving psychedelic-assisted therapies from promising research into routine clinical practice: Lessons from the field of implementation science. *Transl Behav Med.* 17 oct 2024;14(12):744-52. doi:10.1093/tbm/ibae053 PubMed PMID: 39419768; PubMed Central PMCID: PMC11587814.
195. Wells A, Fernandes M, Reynolds L. Perceptions and attitudes towards psychedelic-assisted psychotherapy among health professionals, patients, and the public: A systematic review. *J Psychedelic Stud.* 5 févr 2024;8. doi:10.1556/2054.2023.00294
196. Leone L, McSpadden B, DeMarco A, Enten L, Kline R, Fonzo GA. Psychedelics and Evidence-based Psychotherapy: A Systematic Review with Recommendations for Advancing Psychedelic Therapy Research. *Psychiatr Clin North Am.* 1 juin 2024;Cognitive Behavioral Therapy47(2):367-98. doi:10.1016/j.psc.2024.02.006
197. Walters J. FDA Releases Complete Response Letter on Declining MDMA-Assisted Therapy for PTSD | *Psychiatric Times* [Internet]. 2026 [cité 16 juill 2026]. Disponible sur: <https://www.psychiatrictimes.com/view/fda-releases-complete-response-letter-on-declining-mdma-assisted-therapy-for-ptsd>
198. Modlin NL, Creed M, Sarang M, Maggio C, Rucker JJ, Williamson V. Trauma-Informed Care in Psychedelic Therapy Research: A Qualitative Literature Review of Evidence-Based Psychotherapy Interventions in PTSD and Psychedelic Therapy Across Conditions. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 20 janv 2024;20:109-35. doi:10.2147/NDT.S432537 PubMed PMID: 38268571; PubMed Central PMCID: PMC10807282.
199. Morland LA, Rothbaum BO, Sippel LM, Maples-Keller J, Schnurr PP. State of the Science: MDMA-assisted psychotherapy for the treatment of posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress.* 2026;39(2):173-87. doi:10.1002/jts.70060

Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2025 / 2026

**Nom :** DERQUENNE  
**Prénom :** Eloïse

**Titre de la thèse :** LES THÉRAPIES CHIMIO-FACILITÉES À L'ÉTUDE DANS LE TROUBLE DE STRESS POST-TRAUMATIQUE

**Mots-clés :** Recherche clinique – Médicaments – Psychothérapie – Psychotraumatisme – Trouble de Stress Post-Traumatique – Thérapeutiques – Psychédéliques – Neurobiologie – MDMA – Kétamine – LSD – Psilocybine – Propranolol

---

**Résumé :** Le trouble de stress post-traumatique (TSPT) est une pathologie psychiatrique fréquente et invalidante, dont la prise en charge reste insuffisante chez certains patients. Les thérapies chimio-facilitées, associant une substance psychoactive à une psychothérapie structurée, constituent une approche émergente.

Cette thèse propose une revue narrative de la littérature consacrée à la MDMA, à la kétamine, aux psychédéliques classiques et au propranolol. Les résultats montrent un niveau de preuve hétérogène. La MDMA présente actuellement les données les plus solides, avec une amélioration significative des symptômes du TSPT. La kétamine apparaît prometteuse, tandis que les données concernant la psilocybine, le LSD et le propranolol restent limitées ou hétérogènes.

Ces résultats sont encourageants, mais des études complémentaires sont nécessaires afin de préciser leur efficacité, leur sécurité et leur place dans la pratique clinique.

---

**Membres du jury :**

|                           |                                                                                                                                     |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Président :</b>        | <b>Monsieur Bertrand DECAUDIN</b><br>Docteur en Pharmacie, PU-PH en Pharmacie Clinique,<br>Université de Lille / CHU de Lille       |
| <b>Assesseur :</b>        | <b>Monsieur Dominique DEPLANQUE</b><br>Docteur en Pharmacie, PU-PH de Pharmacologie<br>Médicale, Université de Lille / CHU de Lille |
| <b>Membre extérieur :</b> | <b>Monsieur Samuel STRICH</b><br>Docteur en Pharmacie, PhD de Pharmacotechnie<br>Industrielle                                       |