

Le trouble stress post-traumatique et son traitement : au sujet d'une observation.

François-Rodolphe INGOLD
GRECC, PARIS
Charles D. KAPLAN
UCLA, Los Angeles
Christian SUEUR
GRECC, LYON

AVANT PROPOS

La question de ce qu'il est convenu d'appeler le « cannabis thérapeutique », mis à part ses enjeux politico-économiques, est loin de se limiter au cannabis lui-même, en tant que plante et en tant que substances actives. La découverte fondamentale des derniers travaux de recherche ne tient pas à l'identification d'un certain nombre de cannabinoïdes et de terpènes, elle tient à la mise à jour de tout un système biologique, le système endocannabinoïde, qui vient réguler le fonctionnement du cerveau et donc l'ensemble du corps. Ceci signifie que la cible qui peut être visée dans une intention thérapeutique c'est bien ce système endocannabinoïde et que celui-ci peut réagir non seulement à des dérivés du cannabis mais aussi à d'autres substances qui ne sont pas nécessairement proches des cannabinoïdes. C'est ainsi, dans un autre domaine, que la découverte des endorphines a pu être suivie par la création de nouvelles molécules qui n'étaient pas des opiacés mais qui en avaient les propriétés. La recherche fondamentale sur le système endocannabinoïde a donc tendance à orienter ses recherches dans cette direction d'une intervention sur ce système, laissant le cannabis et ses dérivés à une place -historique, certes- mais qui pourrait devenir secondaire. Il reste, cependant, que nous n'en sommes qu'à un stade initial de la connaissance du potentiel thérapeutique des cannabinoïdes. Il existe malheureusement beaucoup de freins sociétaux qui s'opposent à un développement rapide de nos connaissances et qui limitent dramatiquement le nombre et la diversité des recherches et essais cliniques.

INTRODUCTION

L'état de stress post-traumatique correspond à la névrose traumatique classique telle qu'elle a été décrite par Oppenheim en 1884. Son histoire se superpose à celle des grandes guerres, celles de l'antiquité comme celles des derniers siècles avec la guerre de sécession et les grands conflits. Il s'agit des deux dernières guerres mondiales, des guerres postcoloniales et du terrorisme. Le terme de stress, qui tire son origine de la métallurgie, comme celui de résilience qui fait référence à la résistance physique des matériaux, est une source de confusion puisqu'il désigne tout autant l'agent traumatique et la réponse de l'organisme à ce dernier. C'est pourquoi nous préférons parler de névrose traumatique, cette terminologie indiquant clairement que l'objet de notre étude est la blessure psychique et uniquement psychique, occasionnée par une situation de violence. De ce point de vue, il est entendu que le traitement d'une blessure psychique ne peut se résumer à un traitement orthopédique ou médicamenteux. Il reste avant tout un traitement psychique qui peut, selon les circonstances, bénéficier d'autres apports. Il s'agit ici d'évoquer ces autres apports.

LA NÉVROSE TRAUMATIQUE OU PTSD

La névrose traumatique fait suite à un événement traumatique qui confronte brutalement le sujet à une menace d'anéantissement: c'est une rencontre avec le « réel de la mort » selon la belle expression de Lebigot c'est-à-dire une rencontre avec ce qui ne peut être représenté et verbalisé. Cette rencontre pose le sujet dans une situation de suspension de l'activité psychique, de sidération, dominée par la frayeur et le sentiment d'impuissance. A cet état aigu, et parfois transitoire, peut succéder, dans les semaines ou mois qui suivent, un état qui s'installe dans la durée.

Il est constitué d'un ensemble de symptômes qui peuvent aller de l'angoisse à la dépression, passer par des épisodes de déréalisation, dépersonnalisation, dissociation et qui, toujours, sont dominés par des reviviscences diurnes et nocturnes du moment traumatique. Le jour, c'est le retour brutal du moment traumatique dans la conscience, par une sorte d'effraction psychique, qui reprend le traumatisme ancien comme si, de nouveau, il était présent dans l'instant. La nuit, ce sont les cauchemars qui réveillent le sujet et qui réactualisent dans le sommeil la situation ancienne. Il s'agit de mouvements de conscience qui suppriment la capacité du sujet à situer dans le passé un moment vécu qui devrait être situé dans le passé.

Ces conditions sont connues depuis des siècles, ayant été décrites par Hérodote aussi bien que par Hippocrate, et travaillées par Oppenheim, Charcot, Janet, Freud et les médecins militaires. La première guerre mondiale fournit l'hypnose des batailles et l'hystérie de guerre. La seconde est dominée par le syndrome des déportés et sa transmission aux enfants des survivants et des morts. Les guerres postcoloniales n'en sont pas avares non plus avec la guerre du Vietnam et les massacres du Biafra et du Rwanda. D'autres situations traumatiques fournissent leur lot, telles les catastrophes nucléaires et industrielles, les accidents de la route et les agressions sexuelles.

Sur un plan thérapeutique il faut reconnaître la grande difficulté de la prise en charge qui, idéalement, devrait être précoce. Le plus souvent, les patients bénéficient d'une aide médicamenteuse visant à réduire la sévérité des manifestations anxieuses et dépressives. Il s'agit, enfin, d'identifier les éventuelles comorbidités, de limiter les risques d'un passage à la chronicité ainsi que les complications secondaires, médicales et sociales. Mais, quoiqu'il en soit, il faut bien reconnaître que les traitements médicamenteux ne parviennent que rarement à soulager totalement les patients : ils réduisent l'anxiété et les poussées dépressives. Mais les médicaments antidépresseurs et les anxiolytiques ne parviennent pas à réduire les effets de ce que certains auteurs appellent la mémoire émotionnelle. De la sorte, nombreux sont les patients correctement traités et qui souffrent toujours.

POINT ÉPISTÉMOLOGIQUE

Au vu du titre de notre intervention quelqu'un dans la salle pourrait se lever et me dire : « Oui, c'est bien de faire état d'une observation clinique, mais vous devriez savoir qu'à partir d'une observation, aussi complète soit-elle, vous ne prouverez rien. Or, s'il faut soutenir l'intérêt des cannabinoïdes en tant que remèdes, il faut des éléments de preuve beaucoup plus solides. »

Je répondrais à cet interlocuteur qu'il a raison. La science moderne a besoin de preuves et pour avoir des preuves elle passe le plus souvent par l'examen de grandes séries chiffrées, par des analyses statistiques et par l'utilisation de régressions logistiques et le calcul d'Odds ratio.

Mais je lui dirais également que les fondements de l'art de guérir ne reposent pas sur des chiffres et que, précisément

dans notre domaine, il peut être fait appel à d'autres concepts et bien différents de ceux qui font disparaître le sujet au profit des variables comme c'est le cas pour les régressions logistiques et la plupart des méta-analyses.

Ce n'est pas tout à fait par hasard qu'une neuro-hormone, découverte par l'équipe de Raphael MECHOULAM, produite par le cerveau et identique au THC sur le plan de ses fonctions, le premier endocannabinoïde, a été dénommée Anandamide. Le nom choisi, à partir d'Ananda -le plus proche compagnon du Bouddha- est celui qui désigne en sanskrit, dans l'enseignement bouddhique, un état de félicité. Avec le suffixe Amide il désigne une entité chimique biologiquement connaissable. Mais il laisse entendre aussi que pourrait exister une voie nouvelle de la recherche, prenant en compte les états modifiés de la conscience et faisant lien avec les traditions humanistes, spirituelles et sacrées, non pas celles d'une mystique quelconque, mais celles qui ont été développées aussi bien par HERODOTE et PLATON que par Gordon WASSON, Roger HEIM, Albert HOFMANN et Maria SABINA.

De ce point de vue, il faut bien reconnaître la dimension déplorable d'une absence de débat à ce sujet ainsi que l'absence de mesures appropriées dans notre pays sur la question de l'intérêt thérapeutique des cannabinoïdes.

S'agissant de la névrose traumatique, de quoi est-il question ? L'hypothèse de Raphael MECHOULAM est claire : il s'agit d'une faillite de la mémoire. Non pas de la mémoire qui permet à chacun de retenir des faits ou des savoirs mais celle, précisément, qui nous permet d'oublier la plupart des informations que nous recevons au jour le jour, c'est à dire la mémoire à court terme. Cette mémoire là, de par la violence du traumatisme, se trouve débordée. Le sujet se trouve alors assiégé par le retour fulgurant et répétitif d'une image qui fonctionne en lui comme si elle était actuelle : ce sont les reviviscences, symptôme pathognomonique de la névrose traumatique. L'effet du THC sur ce symptôme, dans le sens d'une réduction significative de sa présence, s'expliquerait par l'inhibition de la mémoire à court terme telle qu'elle est induite par le THC. Ainsi, dans ce cas de figure, la dimension thérapeutique du THC serait liée à ce que l'on décrit comme un des effets secondaires -et a priori non souhaitable- de la molécule sur la mémoire à court terme.

UNE OBSERVATION CLINIQUE

Monsieur X. a 40 ans et travaille de jour comme barman dans un bistrot familial du centre ville de Paris. Il est en bonne santé, d'une humeur stable et plutôt joyeuse et ne souffre d'aucun antécédent médical ou psychiatrique. Il ne consomme ni alcool, ni drogues illicites.

Il sert un jour deux individus qu'il n'a jamais vus auparavant. L'un des deux se lève brutalement, se dirige vers le bar et le frappe violemment. Monsieur X. n'a que le temps de voir le bras de son agresseur qui s'arme vers lui et ne peut éviter le coup. Il tombe et les deux hommes s'enfuient. Sans avoir perdu connaissance, il comprend qu'il est gravement blessé. A l'hôpital, après bien des péripéties, il est établi qu'il souffre de l'éclatement de la première vertèbre lombaire et d'un traumatisme crânien.

Inopérable, il passe trois semaines au lit en attente d'un corset. Pendant les quatre mois qui suivent, au repos, à son domicile, il s'exerce peu à peu à la marche et à la rééducation. Mais, quand les douleurs physiques s'atténuent et qu'il veut sortir de chez lui il est pris d'une angoisse insurmontable. Il perd ses moyens, il transpire, il revoit la scène de ce bras qui va s'abattre sur lui. La nuit, il fait des cauchemars dans lesquels il est paralysé d'impuissance devant une menace qui pourrait le réduire à néant. Il limite alors au maximum ses sorties et finit par se dire qu'il ne pourra jamais reprendre son travail ni même s'approcher du bar où il travaillait. Il évite autant qu'il peut les contacts avec les inconnus. L'avenir lui apparaît comme bouché, sans issue et sans espoir. C'est alors que son médecin généraliste l'oriente vers ma consultation.

Le diagnostic d'un état de stress post traumatique est établi et une médication classique, à base d'antidépresseurs et de tranquillisants à posologie élevée, est mise en place. Son état s'améliore peu à peu, il retrouve le sommeil. Mais Monsieur X. se trouve confronté à la nécessité d'entreprendre de multiples démarches vis à vis desquelles il se trouve démuné : le suivi de la plainte qu'il a déposée, son dossier de demande d'indemnisation, la reconnaissance de son handicap, les rencontres avec les médecins experts et les médecins de la sécurité sociale. Chaque sortie lui est pénible, le moindre formulaire qu'il doit renseigner lui demande un effort de concentration considérable. Il est loin, malgré tout et malgré l'aide qu'il reçoit d'une association d'aide à la vie sociale, de se sentir guéri. Se pose aussi, dans les mois qui suivent, la question de sa reconversion professionnelle. Elle l'oblige à envisager la réalisation d'un bilan de compétence et encore

d'autres démarches qui correspondent à autant d'épreuves supplémentaires.

Monsieur X. a bien conscience des progrès qu'il a accomplis mais il se sent fragile, anxieux, mal à l'aise vis à vis des démarches qu'il doit mener à bien et des personnes nouvelles qu'il devrait rencontrer. Il lui arrive encore, quoique de façon moins lourde, d'être confronté à des reviviscences diurnes et des cauchemars qui troublent son sommeil. C'est dans ce contexte qu'il se renseigne sur les propriétés thérapeutiques des cannabinoïdes. Un de ses amis lui en a parlé, il cherche des informations sur internet, il me demande mon avis.

Je lui réponds qu'en effet le THC pourrait avoir un effet bénéfique sur sa situation, qu'il existe toute une documentation scientifique à ce sujet et que des essais cliniques documentés ont été réalisés. Ils laissent entendre qu'une telle médication, associée si besoin à un traitement conventionnel, pourrait avoir un impact favorable sur son état. Mais je lui explique aussi qu'un tel traitement est difficilement réalisable en France. Le seul médicament qui pourrait être essayé serait le Sativex, association de cannabidiol et de THC, qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2014. Mais que ce médicament n'est toujours pas disponible en France et que ses indications se limitent aux patients qui souffrent de sclérose en plaques.

Quelques semaines après cet entretien, Monsieur X. revient me voir. Quelque chose a changé. Je remarque immédiatement qu'il est un peu plus à l'aise et, surtout, qu'il me sourit quand il me parle. Un large sourire qui se situe à des années lumière du sourire triste qu'il me proposait auparavant. Il m'en donne la raison sans attendre.

Voilà, il s'est renseigné, il a vu des amis, il a mené sa petite enquête et il est arrivé à la conclusion qu'il pourrait essayer de fumer un peu d'herbe et voir ce que cela donne. Je lui laisse la parole.

« Alors, moi qui n'aime ni les médicaments ni les drogues, j'ai décidé de fumer un petit joint d'une herbe qu'un ami m'avait conseillée. Je n'ai pas eu besoin de le fumer jusqu'au bout. En un instant, pas même une minute, j'ai senti mon corps s'alléger d'un poids de douleur. D'un seul coup, j'ai senti comme une délivrance. Je me suis retrouvé comme j'étais dans le passé, confiant, insouciant, ne souffrant plus de la vilaine angoisse à laquelle je m'étais tellement habitué. Alors, maintenant, c'est très simple. Quand je dois faire mes exercices de rééducation, quand je dois sortir pour une

démarche, et aussi le soir, quand je vais m'endormir, je fume un petit quart de joint et ça me facilite beaucoup la vie. »

CONCLUSION

Vous l'avez compris, et comme l'avons souligné dans notre communication de 2015, avec Christian SUEUR et Charlie KAPLAN, les cannabinoïdes ne sont pas une panacée. Ils sont les instruments de recherches nouvelles, fondamentales et cliniques, qui ouvrent des voies insoupçonnées dans le traitement de maladies vis à vis desquelles les remèdes traditionnels restent partiellement ou totalement impuissants à traiter ou à guérir.

Mais la grande faiblesse des cannabinoïdes c'est leur origine : ils ont le tort d'être issus d'une plante interdite par des conventions internationales.

Mais il reste possible d'imaginer que les politiques auront l'intelligence, ou l'esprit d'opportunité, un jour ou l'autre, d'ouvrir une discussion sur les bienfaits réels que l'on peut attendre de ces molécules jusqu'alors diabolisées.

REVUE de la LITTERATURE sur l'UTILISATION des CANNABINOIDES
pour TRAITER les PTSD :

L'intérêt pour l'utilisation du cannabis pour soigner les PTSD remonte à la fin du siècle dernier. Il est en lien avec, d'une part, les recherches sur les effets anxiolytiques et antidépresseurs des cannabinoïdes, et d'autre part, avec la constatation de « l'abus de substances » chez les vétérans de la guerre du Vietnam, et particulièrement de cannabis :

- Bremner J.D., SOUTHWICK S.M., DARNELL A. et al : Chronic PTSD in Vietnam combat veterans : course of illness and substance abuse, *American Journal of Psychiatry*, **1996**, 153, 3, 369-375.

Mais les publications sur « self-report », et le début des recherches universitaires, neurobiologiques, pharmacologiques et cliniques, apparaissent dans les premières années du 21e siècle :

- CALHOUN P.S., SAMPSON W.S., BOSWORTH H.B. et al : Drug use and validity of substance use self-reports in veterans seeking help for posttraumatic stress disorder, *J Consult Clin Psychol*, **2000**, 68, 5, 923-927.
- FRASER G.A. : The use of a synthetic cannabinoid in the management of treatment-resistant nightmares in posttraumatic stress disorder (PTSD), *CNS Neuroscience and Therapeutics*, **2009**, 15, 1, 84-88.
- GAETANI S., DIPASQUALE P., ROMANO A., RIGHETTI L., CASSANO T., PIOMELLI D., CUOMO V. : The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic and antidepressant drugs, *International Review of Neurobiology*, **2009**, 85, 57-72.

En ce qui concerne l'utilisation du Cannabis thérapeutique pour traiter les PTSD, les travaux les plus importants ont été entrepris par différentes équipes américaines, dans le cadre de la prise en charge thérapeutique des PTSD des vétérans des guerres américaines au Moyen Orient ¹.

- BONN-MILLER M.O., VUJANOVIC A.A., FELDNER M.T., BERNSTEIN A., ZVOLENSKY M.J. : Posttraumatic stress symptom severity predicts marijuana use coping motives among traumatic event-exposed marijuana users, *Journal of Traumatic Stress*, **2007**, 20, 577-586.
- JOHNSON K., MULLIN J.L., MARSHALL E.C. et al : Exploring the mediational role of coping motives for marijuana use in terms of the relation between anxiety sensitivity and marijuana dependence, *American Journal of Addiction*, **2010**, 19, 3, 277-282.
- BODEN M.T. et al : Posttraumatic stress disorder and cannabis use characteristics among military veterans with cannabis dependence, *American Journal of Addiction*, **2013**, 22, 3, 277-284.

Les études (PTSD chez les Vétérans/prescription de Cannabis) ont débuté officiellement en novembre 2009 : Rick Doblin, Dr

¹ <http://www.maps.org/research/mmj/marijuana-us>
<https://s3-us-west-1.amazonaws.com/mapscontent/research-archive/MJPI-A6V1-FINAL-16MAR2017-Web.pdf>

Julie Holland et Dr Michael Mithoefer de la *MAPS*, et les Dr Sue Sisley et Marcel Bonn-Miller du *Scottsdale Research Institute de Phoenix, dans l'Arizona*, ont travaillé, avec l'accord de la Food and Drugs Administration (FDA), sur un protocole de recherche pour utiliser de la marijuana pour traiter les troubles chroniques du PTSD chez des anciens soldats des Guerres du Golfe :

- MAPS - SISLEY S. : Placebo-Controlled, Triple-Blind, Randomized Crossover Pilot Study of the Safety and Efficacy of Five Different Potencies of Smoked or Vaporized Marijuana in 76 Veterans with Chronic, Treatment-Resistant Posttraumatic Stress Disorder (PTSD), *Protocol MJP-1, Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS)*, November 5, 2010, 55 p.
- BONN-MILLER M.O. et al : Cannabis use among military veterans after residential treatment for posttraumatic stress disorder, *Psychological Addiction Behavior*, 2011, 25, 3, 485-491.

En 2016 le premier programme de traitement officiel a pu démarrer, avec de la marijuana fournie par le National Institute on Drug Abuse (NIDA). Les premiers participants à cette étude ont été « enrôlés » à partir de février 2017 ; 18 des 76 participants prévus dans cette étude étaient inclus dans le programme de traitement au 1^{er} juin 2017.²

Les associations de Vétérans américains soutiennent désormais ces études :

- AMERICANS for SAFE ACCESS : Veterans and Medical Cannabis, Advancing Legal medical Marijuana Therapeutics and Research, 2015, www.AmericansForSafeAccess.org , 59 p.
- AMERICANS for SAFE ACCESS : Veterans and Medical Cannabis, www.safeaccessnow.org/veterans_booklet , 72 p.

Ainsi que les Associations de Vétérans canadiens :

- <http://www.veterans.gc.ca/fra/services/health/cannabis-medical-purposes>

D'autres études précliniques sont organisées parallèlement aux études menées par le MAPS :

- MASHIAH M. : Medical Cannabis as Treatment for Chronic Combat PTSD. Promising Results in an Open Pilot Study, Patients Out of Time conference, Tucson, Arizona, April 28, 2012.
- PASSIE T., EMRICH H.M., KARST M., BRANDT S.D., HALPERN J.H. : Mitigation of post-traumatic stress symptoms by *Cannabis* resin : A review of the clinical and neurobiological evidence, *Drug Testind and Analysis*, **2012**, 4, 7-8, 649-659, PMID 22736575.
- GREER G.R., GROB C.S., HALBERSTADT A.L. : PTSD Symptom Reports of Patients Evaluated for the New Mexico Medical Cannabis Program, *Journal of Psychoactive Drugs*, **2014**, 46, 1.

² <http://www.maps.org/news/media/6599-press-release-statement-on-the-adequacy-of-marijuana-provided-by-nida-for-phase-2-clinical-trials-for-ptsd-in-veterans>

- EARLEYWINE M., BOLLES J. : Cannabis, Expectancies, and Post-Traumatic Stress Symptoms : A Preliminary Investigation, *Journal of Psychoactive Drugs*, **2014**, 4, 3, p. 171.
- WILKINSON S.T., STEFANOVICS E., ROSENHECK R.A. : Marijuana use is associated with worse outcomes in symptom severity and violent behavior in patients with posttraumatic stress disorder, *Journal of Clinical Psychiatry*, **2015**, 76, 9, 1174-1180, PMID : 26455669.
- JETLY R., HEBER A., FRASER G., BOISVERT D. : The efficacy of Nabilone, a synthetic cannabinoid in the treatment of PTSD-associated nightmares : a preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over design study, *Psychoneuroendocrinology*, **2015**, 51, 585-588.

Un article paru en 2015 sur www.psychiatrist.com fait une revue de la littérature sur la question :

- YARNELL S. : The Use of Medicinal Marijuana for Posttraumatic stress disorder : A Review of the Current Literature, www.Psychiatrist.com , *The Cannabis Collection*, 2015, 17, 3.

Au Canada, des études cliniques du même type se mettent en place avec du Cannabis synthétique (Nabilone) :

- CADTH Rapid Response Reports : Long-term Nabilone Use : a Review of the Clinical Effectiveness and Safety (in PTSD), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, Ottawa (ON), 16 October 2015. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26561692
- STERNICZUK R., WHELAN J. : Cannabis use among Canadian Armed Forces Veterans, *Journal of Military, Veteran and Family Health*, 2016, 2, 2, 43-52.

Des études ont également été menées, en sur des populations de prisonniers :

- CAMERON C., WATSON D., ROBINSON J. : Use of a synthetic cannabinoid in a correctional population for posttraumatic stress disorder-related insomnia and nightmares, chronic pain, harm reduction, and other indications : a retrospective evaluation, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2014, 34, 5, 559-564.

Et la littérature évoque même des indications chez des enfants :

- SHANNON S., OPILA-LEHMAN J. : Effectiveness of Cannabidiol Oil for Pediatric Anxiety and Insomnia as Part of Posttraumatic Stress Disorder : A Case Report, *Perm J*, 2016, 20, 4, 108-111, PMID : 27768570.