

L'ENCÉPHALE

Disponible en ligne sur www.sciencedirect.com

SciVerse ScienceDirect

journal homepage: www.em-consulte.com/produit/ENCEP

MÉMOIRE ORIGINAL

L'état de stress post-traumatique comme conséquence de l'interaction entre une susceptibilité génétique individuelle, un événement traumatogène et un contexte social

Posttraumatic stress disorder (PTSD) as a consequence of the interaction between an individual genetic susceptibility, a traumatogenic event and a social context

Y. Auxéméry^{a,*,b}

^a Service de psychiatrie et de psychologie clinique, hôpital d'instruction des armées Legouest, 27, avenue de Plantières, BP 90001, 57077 Metz cedex 3, France

^b UFR sciences humaines cliniques, centre de recherche psychanalyse médecine et société, université Paris VII, 26, rue de Paradis, 75480 Paris cedex 10, France

Reçu le 24 novembre 2010 ; accepté le 6 octobre 2011

MOTS CLÉS

État de stress post-traumatique ;
Traumatisme psychique ;
État de stress aigu ;
Débriefing ;
Comorbidités ;
Interaction gènes environnement ;
Psychopathologie ;
Anthropologie ;
Prévention ;
Traitement

Résumé

Introduction. – Un état de stress post-traumatique (ESPT) ne s'installe jamais par hasard : l'intrication de facteurs de risque intrinsèques (individuels) et extrinsèques (événement traumatique) témoigne d'un support génétique interactif au trouble. Toute situation dramatique peut être le lieu d'un trauma, non *nécessairement*, mais en lien avec la manière dont l'individu a investi l'évènement. Parmi les sujets confrontés à la même situation stressante, seuls quelques uns souffriront d'un ESPT. Pour ces derniers, la thématique des répétitions est très différente d'un sujet à un autre, venant témoigner de la singularité de l'évènement vécu pour chacun d'entre eux. Comme témoignage d'une interaction entre l'homme et son environnement, le stress est une réaction biologique aspécifique de l'organisme, mais réaction déclenchée par un ressenti subjectif. L'ESPT en tant que diagnostic causalement attribué s'intègre parfaitement dans le modèle interactif gène × environnement.

Revue de la littérature. – Les sujets présentant le génotype S/S codant pour le transporteur de la sérotonine déclenchent un ESPT pour un niveau d'exposition traumatique moindre que leurs homologues L/L. Mais l'interaction entre le génome et son environnement est plus complexe qu'une simple implication : une association de facteurs environnementaux intervient. Considérant la voie dopaminergique, l'allèle A1 codant pour le récepteur dopaminergique de type 2 est associé à une comorbidité sévère de l'ESPT avec présence de troubles somatiques,

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : yann.auxemery@hotmail.fr

d'anxiété, d'altération sociale et de dépression. S'intéressant à la neuromodulation noradrénergique, une interaction entre le polymorphisme du gène GABRA2 et la survenue d'un ESPT est décrite tandis qu'une interaction entre le nombre d'événements traumatiques et le polymorphisme Val(158)Met du gène codant pour la catécholamine-o-méthyltransférase a également été retrouvée. Au niveau neuroendocrinien, le gène codant pour la protéine FKBP, co-chaperonne de la hsp90 qui lie le récepteur aux glucocorticoïdes, a été étudié selon quatre polymorphismes qui interviennent comme cofacteur en interaction avec l'origine ethnique et les expériences stressantes. Ce polymorphisme mono-nucléotidique interagit avec la sévérité de traumatismes infantiles pour prédire le niveau d'ESPT ultérieur retrouvé à l'âge adulte, ce dernier étant secondaire à un autre événement de vie traumatisant.

Discussion. – Aucune étude neurobiologique n'a pour l'instant décrit de marqueur biologique qui destinerait a priori et inmanquablement un sujet à structurer un ESPT en réaction à une situation de stress. Différemment, l'étude psychopathologique retrouve a posteriori que tel sujet a nécessairement construit un syndrome de répétition traumatique en fonction de la concordance de données signifiantes relatives à son histoire. L'événement vient frapper un refoulement ou une impasse biographique antérieure et dont la thématique interroge les fondamentaux de la culture humaine dans son émancipation d'avec la nature. Une proposition thérapeutique constitue alors par excellence un facteur environnemental lequel peut être ou protecteur ou délétère. La prise en charge aiguë par la technique du débriefing anglophone est discutée alors que la technique francophone est toujours en cours d'évaluation. Bien que ces données restent à confirmer, les benzodiazépines paraissent délétères en post-immédiat alors que l'usage de propranolol serait protecteur. À la phase chronique, la prise en charge pharmacologique n'est pas consensuelle même si les ISRS et les IRSNa sont régulièrement prescrits. S'éloignant de la pharmacopée pour rejoindre une perspective psychothérapique à l'orientation dynamique et interactive, ce qui a fait trauma n'est pas simplement l'événement stressant en temps que tel, mais sa rencontre avec l'homme qui se trouvait là, prêt à accueillir ce trauma et qui ne s'en détache plus. La réparation du sujet psychotraumatisé ne peut simplement s'établir sur un statut passif de victime stressée, statut qui nuit à la réflexion et à la reconstruction. Alors que la confrontation à la mort s'apparentait à l'insensé, le sujet interrogera les déterminants psychotraumatiques de son histoire biographique pour y réinscrire son événement dramatique au sein d'une quête singulière de sens. Une telle restructuration se construit via l'intersubjectivité de la relation clinique, laquelle intervient au sein d'un contexte social. L'ESPT est une pathologie qui interagit avec le contexte sociétal : d'une part, le trauma s'établit via la remise en cause brutale de valeurs sociales qui semblaient immuables et, d'autre part, le concept clinique et nosographique d'ESPT est changeant avec l'évolution des sociétés.

Conclusion. – Un ESPT ne survient jamais par hasard, les conditions de possibilité du trauma sont établies par des déterminants génétiques et psychologiques s'intégrant de façon interactive au cœur d'un contexte social. Après l'inflation d'un intérêt psychotraumatique dans les publications internationales depuis les années 1980, une lutte contre la survictimisation semble désormais s'installer. L'évolution des techniques de génétique et de neuro-imagerie est en cours de supplanter les études psychométriques en termes de fiabilité et de validité : peut-être faut-il voir dans cette évolution sociale les changements de demain concernant la clinique de l'ESPT et son traitement.

© L'Encéphale, Paris, 2011.

KEYWORDS

Posttraumatic stress disorder;
Psychic trauma;
Acute stress disorder;
Debriefing;
Comorbidités;
Gene-by-environment interaction;
Psychopathology;
Anthropology;
Prevention;
Treatment

Summary

Introduction. – Why are some individuals more likely than others to develop a posttraumatic stress disorder (PTSD) in the face of similar levels of trauma exposure? Monitoring the traumatic process combining the antecedents, the determinants of the psychic trauma and the acute symptoms can clarify the causes of the final onset of a chronic repetition syndrome. Epidemiologic research has clarified risk factors that increase the likelihood of PTSD after exposure to a potentially traumatic event. PTSD is an interaction between a subject, a traumatogenic factor and a social context. With each epidemiological, psychopathological and more particularly neurogenetic study, we will expand on the impact of these interactions on the therapeutic treatment of psycho-traumatized persons.

Literature findings. – Most studies have shown that unrelated to the traumatic event, additional risk factors for developing PTSD include younger age at the time of the trauma, female gender, lower social economic status, lack of social support, premorbid personality characteristics and preexisting anxiety or depressive disorders increase the risk of PTSD. The psychic trauma is firmly attached to the repetition and the previous traumas are as many risks of developing a subsequent PTSD in the wake of a new trauma: PTSD in adults may represent a prolonged symptomatic reaction to prior traumatic assault, child abuse and childhood adversities. Related to

the traumatic event, the organic pain, the traumatic brain injury, but also the sight of blood can lead to a trauma being considered as more serious or more harmful to life. It is useful to recognize the acute reactions of exhaustion stress as they can guide both the pharmacotherapeutic and the psychotherapeutic treatment thanks to debriefings. Even though the majority of people with acute stress disorder subsequently develop PTSD, the current data indicate that too many people can develop PTSD without initially displaying acute stress disorder. Though peritraumatic dissociation and peritraumatic distress have emerged as the strongest predictors for PTSD and have to be treated as soon as possible with the debriefing or the pharmacology; initial evidence suggests the potential benefits of early intervention, shortly after the trauma, and psychological debriefing has received increasing interest from the scientific community. However the Anglo-Saxon techniques (such as Critical Incident Stress Debriefing also known as the Mitchell model) are in total contrast with the French approach. In the first case the emotional response is controlled to ensure the pursuit of the group action, whilst in the second case the debriefing concerns patients with acute symptoms in order to prevent the development of a PTSD structuring of the latter. The facts, emotions and thoughts are not partitioned but inter-linked, thus enabling a fragmentation of the traumatic experience. In the face of the annihilation experienced, speech production by the subject is restored linking the person to the human community, once abandoned. However, debate continues on the efficacy of single session debriefing in the prevention of PTSD. At the time of the acute stress reactions, benzodiazepines are contraindicated at this stage as they promote dissociation and ulterior revivals. On the other hand, treatment with propranolol could be proposed: a two or three week course of propranolol begun in the aftermath of a traumatic event can reduce subsequent PTSD symptoms.

Discussion. – A genetic polymorphism is evidently at work in the development of a PTSD via the regulation of the expression of genes of interest to the serotonergic system and the adrenergic axis. The 5-HTTLPR (promoter region of SLC6A4 which encodes the serotonin transporter) constitutes a genetic candidate region that may modulate emotional responses to traumatic events. The interaction between variation at the 5HTTLPR and stressful life events could predict depression and PTSD. Considering the dopaminergic pathway, the A1 allele coding the type 2 dopaminergic receptor is associated with a severe comorbidity of PTSD with the presence of somatic disorders, anxiety, social change and depression. For noradrenergic neuromodulation, an interaction between the polymorphism of gene GABRA2 and the occurrence of PTSD is described whereas an interaction between the number of traumatic events and Val(158)Met polymorphism of the gene coding for catecholamine-o-methyltransferase has also been found. The role of polymorphisms in FKBP5 (a co-chaperone of hsp 90 which binds to the glucocorticoid receptor) in predicting PTSD too, with a gene-by-environment point of view. These gene-by-environment studies are needed to focus more on distinct endophenotypes and influences from environmental factors. If several candidate genes are involved, a weighting of susceptibility to such and such a neurological regulation system will imply various endophenotypes. According to the monoamine predominantly incriminated, PTSD can take on a more hyper-vegetative clinical expression linked with noradrenergic overuse. Differently, avoidance behaviour and the depressive aspect invoke more a modification of the serotonergic modulation whilst posttraumatic psychotic reactions question the role of dopaminergic pathways. Neuroscientific discoveries interesting the biological support of PTSD can thus modify our view of the conception of the disorder in relation to different therapeutic prospects.

Conclusion. – Chronic PTSD can manifest itself in different clinical forms. The repetition syndrome can appear a long time after the traumatic event, following a paucisymptomatic latency period, which can last several years or even decades. The absence of complaints from the patient is common, the latter suffering in silence. Often other comorbid disorders and other complaints arise sooner than the clinical picture. Thus a depressive episode characterised as drug-seeking behaviour is frequently encountered. The therapeutic accompaniment traditionally combines a pharmacological and a psychotherapeutic treatment even if recommendations are rare. A posttraumatic stress disorder is never just a coincidence. The different stages of the evolution and the establishment of a PTSD are the expression of an interaction between the outside and the inner self. Despite a known progression of the posttraumatic stress disorder, this deleterious evolution is far from being a foregone conclusion. On the contrary, several levels of prevention are possible at each stage of its structuration to propose treatments to subjects who are vulnerable and/or present symptoms. No neurobiological study has yet found a biological marker, which would apparently and inevitably destine a subject to structure, a posttraumatic stress disorder in reaction to a stress. Conversely, the psychopathological study finds afterwards that a particular subject has necessarily built a traumatic repetition syndrome according to the concordance of significant data relative to his/her history. The event strikes

a repression or an anterior biographical deadlock and of which the thematic questions the fundamentals of human culture in its emancipation with nature, like the question of death and its consequences: bereavement, parentality, transgenerational transmission and organicity often linked to the illness. A therapeutic proposal constitutes an environmental factor par excellence which can be either protective or deleterious. If the traumatic repetition syndrome has been known since Antiquity, the birth of PTSD has followed the chronology of the DSM according to the sociopolitical contexts encountered. A PTSD does not occur by chance: the conditions of possibility of the trauma are established by genetic and psychological determinants interactively integrated at the heart of a social context. After the increase in a psychotraumatic interest in international publications since the 1980s, a fight against over-victimisation seems to be setting in. The advances in genetic and neuroimaging techniques are in the process of superseding psychometric studies in terms of reliability and validity; maybe we should see in this social evolution the changes of tomorrow concerning the clinical of PTSD and its treatment. The healing of the psycho-traumatised subject cannot just be established on the passive status of victim, which would be detrimental to reflection and ultimately reconstruction: the rebirth of the subject will require active commitment, which could distract from the deadly repetition. Whilst the confrontation with death resembled nonsense, the subject will question the psychotraumatic determinants of his/her life history to reinstate this tragic event within a search for meaning. Such restructuring is built on the intersubjectivity of the clinical relationship, which occurs within a social context. PTSD is a pathology which interacts with the societal context: on the one hand the trauma is established on the brutal reconsideration of social values which seem immutable and on the other hand, the clinical and nosographical concept of PTSD is changing with the evolution of society.

© L'Encéphale, Paris, 2011.

Introduction

Pourquoi tous les sujets exposés à un évènement stressant majeur ne souffrent-ils pas secondairement d'un état de stress post-traumatique (ESPT)? Pourquoi les sujets psychotraumatisés ayant vécu la même situation stressante ne fixent-ils pas la même perception sensorielle et ne structurent-ils pas un ESPT identique? Par définition, l'ESPT est le résultat d'une rencontre entre un sujet et un évènement, lequel semble s'imposer de l'extérieur. Mais le sujet se précipite souvent au devant de l'évènement psychotraumatique, lequel est investi à l'excès. L'ESPT s'inscrit au sein d'une interaction entre un sujet, un facteur traumatogène et un contexte social. Au gré d'études épidémiologiques, psychopathologiques et surtout neurogénétiques, nous développerons la portée de ces interactions sur la prise en charge thérapeutique des personnes psychotraumatisées.

L'intrication de facteurs de risque intrinsèques (individuels) et extrinsèques (évènement traumatique) témoigne d'un support génétique interactif à l'état de stress post-traumatique

Les facteurs de risque intrinsèques d'ESPT comprennent le sexe féminin et le jeune âge au moment du traumatisme ainsi que les antécédents personnels et familiaux de troubles anxieux, thymiques et addictifs [1,2]. Les pathologies addictives favorisent l'exposition au traumatisme ainsi que le développement subséquent d'un ESPT [3]. Également, une

susceptibilité familiale à la schizophrénie entraîne davantage d'exposition au risque traumatique tout en favorisant sa résonance psychique subséquente [4]. Le traumatisme psychique est caractérisé par la répétition: un facteur traumatique extrinsèque peut être introjecté pour secondairement précipiter le sujet au devant d'un nouveau trauma. Les sujets ayant souffert d'expériences traumatiques dans l'enfance et l'adolescence sont particulièrement à risque de développer un ESPT subséquent à une nouvelle confrontation traumatogène. Pour focaliser sur l'exemple des vétérans, les expériences difficiles de l'enfance et les traumatismes psychiques antérieurs à l'engagement militaire sont associés à davantage d'ESPT au retour des combats [5]. La thématique des répétitions de l'ESPT récemment constitué est éloignée des difficultés connues avant l'engagement armé, au moins dans un premier temps psychothérapeutique. En effet, si les stress psychiques liés aux combats dans les zones de guerre sont les facteurs environnementaux extrinsèques les plus risqués quant au développement ultérieur d'un ESPT, l'orientation vers le métier à risque de soldat est déterminée par des facteurs psychologiques qui se dévoilent secondairement. Des déterminants biologiques interviennent également. La construction biographique qui a mené au trauma peut être appréhendée par la psychothérapie alors qu'une vulnérabilité biologique à l'ESPT sera le lieu d'études génétiques. Mais ces dimensions psychiques et biologiques ne sont pas imperméables: le traumatisme psychique résulte d'une interaction entre l'homme et son environnement. Tous les traumatismes ne possèdent pas le même potentiel traumatogène: les évènements qui incluent une malveillance interpersonnelle comme les agressions physiques et sexuelles sont plus pourvoyeurs d'ESPT que lorsque le trauma résulte d'une situation impersonnelle, par

exemple dans les cas de catastrophes naturelles [3]. Les résultats des recherches épidémiologiques affirment toutefois que pour un sujet donné, l'on ne saurait prédire avec certitude, en réaction à telle ou telle situation vulnérante, si un ESPT se développera sûrement. Toute situation dramatique peut être le lieu d'un trauma, non *nécessairement*, mais en lien avec la manière dont l'individu a investi l'évènement. Parmi les sujets confrontés à la même situation stressante, seuls quelques uns souffriront d'un ESPT. Pour ces derniers, la thématique des répétitions est très différente d'un sujet à un autre, venant témoigner de la singularité de l'évènement vécu pour chacun d'entre eux. Alors qu'elles étaient alter ego en éprouvant des horreurs similaires, une victime pourra revivre incessamment l'image du sang d'un co-otage, alors qu'un autre protagoniste de la scène répétera le visage du criminel qui a causé cette blessure. La normalité ne tient ici que peu de place, à moins de considérer l'évènement comme écart avec la normalité du sujet, écart avec ses habitudes de vie et ses postulats intimes sur la nature humaine, postulats construits en fonction d'un contexte social. Comme témoignage d'une interaction entre l'homme et son environnement, le stress est une réaction biologique aspécifique de l'organisme, réaction déclenchée par un ressenti subjectif. Cette réflexion suit la conceptualisation de l'évènement traumatogène dans la succession des DSM où la terminologie définissant l'évènement stressant a opéré un glissement signifiant : considérant initialement un stress qui aurait bouleversé quiconque l'aurait croisé, l'évènement traumatique se meut ensuite en épreuve peu commune pour finalement devenir une réaction singulière chez une personne donnée [6]. La réponse biologique psychophysologique au stress est dépendante de la réaction psychique subjective qui lui a donné naissance et non simplement de l'objectivation d'une intensité stressante quantifiée [7]. Reniant les postulats fondamentaux du DSM, l'ESPT est un diagnostic causalement attribué : il s'intègre ainsi parfaitement dans le modèle interactif gène x environnement.

L'état de stress post-traumatique au cœur du modèle de l'interaction gènes × environnement

Du génome à son interaction environnementale

Les déterminants génétiques de l'ESPT sont moins bien connus que pour nombre d'autres pathologies psychiatriques alors que ces dernières, comme la dépression, sont souvent comorbides à l'ESPT. Chez certaines familles, on retrouve davantage d'occurrences d'ESPT ce qui laisse supposer un terrain biologique ou psychosocial tant à l'exposition traumatique qu'au retentissement de celle-ci [8]. Dans la fameuse étude de jumeaux dite de la Vietnam Era Twin Registry Study, True et al. retrouvent davantage d'ESPT chez les jumeaux homozygotes que chez les sujets appariés dizygotes, avec une détermination génétique au niveau des trois dimensions du trouble (syndrome de répétition, hypervigilance et évitement) [9]. Ces résultats sont répliqués : après un traumatisme psychique, les jumeaux homozygotes sont plus à même de développer un ESPT que les jumeaux dizygotes [3,10]. Étudiant toujours la même cohorte, Koenen

et al. concluent à une vulnérabilité partagée entre épisode dépressif caractérisé et ESPT, vulnérabilité médiée par des facteurs endogènes potentiellement communs [11]. Les études princeps de True et al. et de Xian et al. évoquent un degré d'héritabilité à l'ESPT s'élevant aux alentours de 30% avec une susceptibilité polygénique [9,10]. Nous aborderons les principales études génétiques qui ont tenté de caractériser les gènes incriminés.

Neuromodulation et axe cortisolique

Polymorphisme du promoteur du gène codant pour le transporteur de la sérotonine

La région promotrice du gène codant pour le transporteur de la sérotonine (locus SLC6A4) présente un polymorphisme modifiant l'expression du gène en aval et par-là même sa transcription. L'allèle court (S pour *short*) est moins transcrit que l'allèle long (L pour *long*). Dans l'épisode dépressif caractérisé, ce polymorphisme génétique modifie l'interaction entre des évènements de vie stressants et la réaction dépressive subséquente [12,13]. En réaction à un stress, les sujets présentant les génotypes S/L et S/S sont plus sensibles à la dépression que ceux dont le génotype est caractérisé par l'homozygotie L. L'hypersensibilité au stress de la forme génotypique S homo- et hétérozygote inclut davantage de symptômes dépressifs, d'épisodes dépressifs caractérisés et même de suicidalité. Comparativement à la population générale, le génotype d'homozygotie S est supérieur chez les sujets souffrant d'ESPT [14]. Kolassa et al. retrouvent que les sujets S/S déclenchent un ESPT pour un niveau d'exposition traumatique bien moindre que leurs homologues L/L [15]. Mais l'interaction entre le génome et son environnement est plus complexe qu'une simple implication. Kilpatrick et al. étudient près de 600 adultes pendant une période de six à neuf mois dans les suites d'une catastrophe naturelle pour déduire un cluster de facteurs de risque génétiques et environnementaux. Les sujets confrontés *directement* à l'ouragan et bénéficiant de peu de support social avant la catastrophe et ayant la variabilité génétique délétère S, présentent un risque relatif d'ESPT nettement plus élevé [16]. Ainsi seule l'association de plusieurs variables permet de conclure quant à un risque relatif. Ces déterminants ont une dimension d'expression temporelle : on observe un effet cumulatif des stress de l'enfance à l'âge adulte. Les sujets qui ont souffert à la fois de traumatismes infantiles et de traumatismes à l'âge adulte sont plus à même de développer un ESPT que ceux qui ont vécu l'un ou l'autre de ces évènements [17]. Ainsi les sujets porteurs de l'allèle S à l'état homo- ou hétérozygote sont davantage à risque d'ESPT que leurs homologues homozygotes L surtout s'ils ont subi des stress cumulés de l'enfance à l'âge adulte [17].

Gènes candidats des voies dopaminergiques et noradrénergiques

Pour Lawford et al. l'allèle A1 du récepteur à la dopamine de type 2 (DRD2) est corrélé à l'ESPT chez des patients consommant une quantité d'alcool supérieure ou égale à 60g par jour. Au-delà d'une addiction co-occurrence à un ESPT, l'allèle A1 est associé à une comorbidité sévère avec présence de troubles somatiques, d'anxiété, d'altération

sociale et de dépression [18]. Voisey et al. ont retrouvé qu'une autre variabilité du même gène (polymorphisme nucléotidique 957C>T) est un facteur de susceptibilité à l'ESPT [19]. Concernant le gène du transporteur dopaminergique (SLC6A3), la variabilité en 3' du nombre de répétition d'un tandem nucléotidique est associée au risque de développer un ESPT [20]. S'intéressant à la voie noradrénergique, Nelson et al. retiennent une interaction entre le polymorphisme du gène GABRA2 et la survenue d'un ESPT [21] tandis que Kolassa et al. retrouvent une interaction entre le nombre d'événements traumatiques et le polymorphisme Val(158)Met du gène codant pour la catécholamine-o-méthyltransférase [22]. Le génotype Met/Met est à haut risque d'ESPT indépendamment du nombre d'événements traumatiques alors que le génotype Val/Val entraîne une réaction psychotraumatique de type dose-réponse [22].

Régulation des glucocorticoïdes

Le gène codant pour la protéine FKBP, co-chaperonne de la hsp90 qui lie le récepteur aux glucocorticoïdes, a été étudié selon quatre polymorphismes qui interviennent comme cofacteur en interaction avec l'origine ethnique et les expériences stressantes [23]. Ce même polymorphisme mono-nucléotidique interagit avec la sévérité de traumatismes infantiles pour prédire le niveau d'ESPT ultérieur retrouvé à l'âge adulte, ce dernier étant secondaire à un autre événement de vie traumatisant [24].

Autres pistes de recherche

Amstadter et al. se sont intéressés au polymorphisme concrétisant la régulation d'une protéine G qui interagit avec d'autres facteurs comme le stress causé par une catastrophe naturelle et le peu de support social pour favoriser la survenue d'un ESPT [25]. Enfin, d'autres gènes candidats ont été étudiés comme les gènes codant pour la lipoprotéine ApoE ou le facteur neurotrophique BDNF.

Discussion des études génétiques présentées

Plusieurs auteurs critiquent le degré de scientificité des études référencées concernant l'interaction gène x environnement dans l'ESPT : les travaux sur le thème sont limités et se heurtent à nombre de difficultés méthodologiques [26]. Étudiant le gène SLC6A4, Grabe et al. retrouvent des données discordantes de celles de Kilpatrick et al. de par la prise en compte d'un polymorphisme différent intéressant un seul nucléotide [27]. Les études génétiques sont très prometteuses mais rendent toutefois difficile le distinguo entre corrélation et interaction entre les gènes et l'environnement. Considérer le traumatisme psychique comme le seul facteur environnemental étudié est insuffisant : il convient d'associer l'étude d'un autre déterminant environnemental comme le support social, le taux de chômage ou le taux de criminalité, éléments qui sont le support des valeurs sociales tant décriées par l'évènement traumatique. Les équipes de recherche ont seulement référencé une dizaine d'études intégrant le paradigme scientifique strict d'une interaction gènes x facteurs environnementaux [15,16,21,24,25,27]. De multiples facteurs environnementaux et génétiques peuvent interagir ce qui ajoute à la complexité des travaux étudiant un trouble

psychique polygénique. Si plusieurs gènes candidats interviennent, une pondération de susceptibilité à tel ou tel système de régulation neurologique impliquera divers endophénotypes. En fonction de la monoamine principalement incriminée l'ESPT peut prendre une expression clinique davantage hypervégétative en lien avec une hypersollicitation noradrénergique [28]. Différemment, les conduites d'évitement et la dimension dépressive évoquent plutôt une altération de la modulation sérotoninergique alors que les réactions psychotiques post-traumatiques interrogent le rôle des voies dopaminergiques. Les découvertes neuroscientifiques intéressant le support biologique de l'ESPT peuvent ainsi modifier notre regard sur la conception du trouble en lien avec des perspectives thérapeutiques différentes. Toutefois, les découvertes génétiques récentes sont peu génératrices de perspectives thérapeutiques dans un futur proche.

Retour à la clinique : du syndrome de répétition à sa prise en charge

Aucune étude neurobiologique n'a pour l'instant trouvé de marqueur biologique qui destinerait a priori et *immanquablement* un sujet à structurer un ESPT en réaction à une situation de stress. Différemment, l'étude psychopathologique découvre a posteriori que tel sujet a *nécessairement* construit un syndrome de répétition traumatique en fonction de la concordance de données significatives relatives à son histoire. L'évènement vient frapper un refoulement ou une impasse biographique antérieure et dont la thématique interroge les fondamentaux de la culture humaine dans son émancipation d'avec la nature. Mais l'évolution chronique d'un ESPT n'est pas une fatalité : même si les recommandations sont concises, la prise en charge associe un traitement pharmacologique et psychothérapique [29]. Une proposition thérapeutique constitue par excellence un facteur environnemental lequel peut être ou protecteur ou délétère. Ainsi la prise en charge aiguë par la technique du debriefing anglophone est discutée alors que la technique francophone est toujours en cours d'évaluation [30]. Bien que ces données soient à confirmer, les benzodiazépines paraissent délétères en post-immédiat alors que l'usage de propranolol serait protecteur [31]. À la phase chronique, la prise en charge pharmacologique n'est pas strictement consensuelle même si les ISRS et les IRSNa sont régulièrement prescrits. S'éloignant de la pharmacopée pour rejoindre une perspective psychothérapique à l'orientation dynamique et interactive, ce qui a fait trauma n'est pas simplement l'évènement stressant en temps que tel, mais sa rencontre avec l'homme qui se trouvait là, prêt à accueillir ce trauma et qui ne s'en détache plus. La réparation du sujet psychotraumatisé ne peut simplement s'établir sur un statut passif de victime stressée, statut qui nuirait à la réflexion et à la reconstruction : la renaissance du sujet nécessitera un engagement actif. Alors que la confrontation à la mort s'apparentait à l'insensé, le sujet interrogera les déterminants psychotraumatiques de son histoire biographique pour y réinscrire l'évènement dramatique au sein d'une quête singulière de sens. Une telle restructuration se construit sur l'intersubjectivité de la relation clinique, laquelle intervient au sein d'un contexte social. L'ESPT est

une pathologie qui interagit avec le contexte sociétal : d'une part le trauma s'établit sur la remise en cause brutale de valeurs sociales qui semblaient immuables et, d'autre part, le concept clinique et nosographique d'ESPT est changeant avec l'évolution des sociétés. Conséquemment à de nombreuses guerres ont été décrits des syndromes « spécifiques » qui en sont devenus les signatures médicales éponymes : le plus célèbre est sans nul doute le post-Vietnam syndrome, entité qui préfigura à la genèse de l'ESPT [32]. Si le syndrome de répétition traumatique est connu depuis l'antiquité, la naissance de l'ESPT a suivi la chronologie de l'élaboration des DSM au gré des contextes sociopolitiques traversés [6]. Les protocoles de recherche ont été affectés par les révisions successives du manuel diagnostique DSM et par la généralisation des investigations psychométriques qui prenaient place dans un contexte social favorisant la victimisation des personnes potentiellement psychotraumatisées. Au fil des temps, la condition de victime a parfois été valorisée : cela peut majorer tant les expositions traumatiques que leurs retentissements. Après l'inflation d'un intérêt psychotraumatique dans les publications internationales depuis les années 1980, une lutte contre la survictimisation semble désormais s'installer. Par ailleurs, l'évolution des techniques de génétique et de neuro-imagerie est en cours de supplanter les études psychométriques en termes de fiabilité et de validité : peut-être faut-il voir dans cette évolution sociale des techniques les changements de demain concernant la clinique de l'ESPT et son traitement.

Conclusions

Un ESPT ne survient jamais par hasard, les conditions de possibilité du trauma sont établies par des déterminants génétiques et psychologiques s'intégrant de façon interactive au cœur d'un contexte social. Loin de n'être qu'une réaction biologique aspécifique à un stress, la réponse psychotraumatique est également le résultat d'une implication subjective du sujet via l'évènement auprès duquel il s'est investi psychologiquement. Le syndrome de répétition traumatique est ainsi le résultat d'une interaction entre un sujet, un facteur traumatique et un contexte social. La définition changeante de l'ESPT est issue d'une réflexion scientifique très déterminée par le contexte socioculturel et dans le même temps, le traumatisme psychique est causé par la faillite de valeurs sociales sécurisantes qui étaient considérées comme immuables par le sujet psychotraumatisé. Parallèlement, les travaux de neurogénétique référencés sur l'ESPT illustrent en eux-mêmes l'impact du contexte social sur cette pathologie. Les études s'intéressant à l'interaction gènes x environnement ont retrouvé qu'une susceptibilité biologique pouvait interagir avec des facteurs extérieurs comme le support social ou le taux de criminalité pour augmenter le risque de développement d'un ESPT secondairement à un traumatisme psychique. La clinique ne s'établit pas sur des référentiels figés : l'évolution des techniques de génétique et de neuro-imagerie participent à la modification de notre regard sur les traumatismes psychiques et leurs possibilités thérapeutiques. Les conclusions des études scientifiques s'intéressant à l'interaction gènes x environnement ne sont pas étrangères à la subjectivité : la subjectivité du chercheur qui établit un protocole fait écho à la

subjectivité du patient qui développe un ESPT. N'étant pas simplement universel comme une réaction psychique ou biologique à un stress, pour au contraire s'attacher au singulier et aux circonstances sociales, le traumatisme individuel du patient et sa théorisation par le clinicien-chercheur rejoignent la subjectivité de l'un comme de l'autre, via la subjectivité de l'époque à laquelle ils appartiennent.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Brewin CR, Andrews B, Valentine JD. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J Consult Clin Psychol* 2000;68(5):748–66.
- [2] Ozer EJ, Best SR, Lipsey TL, et al. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychol Bull* 2003;129:52–73.
- [3] Stein MB, Jang KL, Taylor S, et al. Genetic and environmental influences on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a twin study. *Am J Psychiatry* 2002;159:1675–81.
- [4] Auxéméry Y, Fidelle G. Psychose et traumatisme psychique. Pour une articulation théorique des symptômes psychotraumatisés et psychotiques chroniques. *Encéphale* 2011;37:433–8.
- [5] Lapp KG, Bosworth HB, Strauss JL, et al. Lifetime sexual and physical victimization among male veterans with combat-related posttraumatic stress disorder. *Mil Med* 2005;170(9):787–90.
- [6] Andreason NC. Acute and delayed posttraumatic stress disorders: a history and some issues. *Am J Psychiatry* 2004;161:1321–3.
- [7] Olff M, Langeland W, Gersons BP. The psychobiology of PTSD: coping with trauma. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30(10):974–82.
- [8] Koenen KC, Harley R, Lyons MJ, et al. A twin registry study of familial and individual risk factors for trauma exposure and posttraumatic stress disorder. *J Nerv Ment Dis* 2002;190:209–81.
- [9] True WR, Rice J, Eisen SA, et al. A twin study of genetic and environmental contributions to liability for posttraumatic stress symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(4):257–64.
- [10] Xian H, Chantarujikapong SI, Scherrer JF, et al. Genetic and environmental influences on posttraumatic stress disorder, alcohol and drug dependences in twin pairs. *Drug Alcohol Dependence* 2000;61:95–102.
- [11] Koenen KC, Lyons MJ, Goldberg J, et al. A high risk twin study of combat-related PTSD comorbidity. *Twin Res* 2003;6:218–26.
- [12] Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386–9.
- [13] Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, et al. The interaction of stressful life events and serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression: a replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:529–35.
- [14] Lee HJ, Lee MS, Kang RH, et al. Influence of the serotonin transporter promoter gene polymorphism on susceptibility to posttraumatic stress disorder. *Depress Anxiety* 2005;21:135–9.
- [15] Kolassa IT, Ertl V, Eckart C, et al. Association study of trauma and SLC6A4 promoter polymorphism in posttraumatic stress

- disorder: evidence from survivors of the Rwandan genocide. *J Clin Psychiatry* 2010;71(5):543–7.
- [16] Kilpatrick DG, Koenen KC, Ruggiero KJ, et al. The serotonin transporter genotype and social support and moderation of posttraumatic stress disorder and depression in hurricane-exposed adults. *Am J Psychiatry* 2007;164:1693–9.
- [17] Xie P, Kranzler HR, Poling J, et al. Interactive effect of stressful life events and the serotonin transporter 5-HTTLPR genotype on posttraumatic stress disorder diagnosis in 2 independent populations. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(11):1201–9.
- [18] Lawford BR, Young R, Noble EP, et al. The D2 dopamine receptor (DRD2) gene is associated with comorbid depression, anxiety and social dysfunction in untreated veterans with posttraumatic stress disorder. *Eur Psychiatry* 2006;21:180–5.
- [19] Voisey J, Swagell CD, Hughes IP, et al. The DRD2 gene 957C > T polymorphism is associated with posttraumatic stress disorder in war veterans. *Depress Anxiety* 2009;26:28–33.
- [20] Drury SS, Theall KP, Keats BJ, et al. The role of the dopamine transporter (DAT) in the development of PTSD in preschool children. *J Trauma Stress* 2009;22(6):534–9.
- [21] Nelson EC, Agrawal A, Pergadia ML, et al. Association of childhood trauma exposure and GABRA2 polymorphisms with risk of posttraumatic stress disorder in adults. *Mol Psychiatry* 2009;14:234–5.
- [22] Kolassa IT, Kolassa S, Ertl V, et al. The risk of posttraumatic stress disorder after trauma depends on traumatic load and the catechol-o-methyltransferase Val(158)Met polymorphism. *Biol Psychiatry* 2010;67:304–8.
- [23] Xie P, Kranzler HR, Poling J, et al. Interaction of FKBP5 with childhood adversity on risk for posttraumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology* 2010;35(8):1684–92.
- [24] Binder EB, Bradley RG, Liu W, et al. Association of FKBP5 polymorphisms and childhood abuse with risk of posttraumatic stress disorder symptoms in adults. *JAMA* 2008;299:1291–305.
- [25] Amstadter AB, Koenen KC, Ruggiero KJ, et al. Variant in RGS2 moderates posttraumatic stress symptoms following potentially traumatic event exposure. *J Anxiety Disord* 2009;23:369–73.
- [26] Affi TO, Asmundson GJ, Taylor S, et al. The role of genes and environment on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a review of twin studies. *Clin Psychol Rev* 2010;30:101–12.
- [27] Grabe HJ, Spitzer C, Schwahn C, et al. Serotonin transporter gene (SLC6A4) promoter polymorphisms and the susceptibility to posttraumatic stress disorder in the general population. *Am J Psychiatry* 2009;166:926–33.
- [28] Southwick SM, Krystal JH, Bremner JD, et al. Noradrenergic and serotonergic function in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:749–58.
- [29] Hetrick SE, Purcell R, Garner B, et al. Combined pharmacotherapy and psychosocial therapies for posttraumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7(7):CD007316.
- [30] Rose S, Bisson JL, Wessely Y. Psychological debriefing for preventing posttraumatic stress disorder (PTSD). Oxford: The Cochrane Library, 2003. [issue 1].
- [31] Ducrocq F, Vaiva G. De la biologie du trauma aux pistes pharmacologiques de prévention secondaire de l'état de stress post-traumatique. *Encéphale* 2005;31:212–26.
- [32] Young A. The harmony of illusions inventing posttraumatic stress disorder. Princeton: Princeton University Press; 1995.