

UNIVERSITÉ PARIS XI
Faculté de Médecine PARIS-SUD

Année 2015

N° 5090

THÈSE
DOCTORAT EN MÉDECINE
D.E.S. MÉDECINE GÉNÉRALE

Présentée et soutenue publiquement à
l'École du Val-de-Grâce
le 19 octobre 2015

Par

Interne des Hôpitaux des Armées Jean LE MASSON

Né le 27 Février 1988 à Toulon (83)

Elève de l'École du Val-de-Grâce - Paris

Ancien élève de l'École du Service de Santé des Armées - Lyon

La kétamine
prévient-elle le stress post-traumatique ?
Étude observationnelle rétrospective d'une cohorte de 274 blessés de guerre.

Madame le Médecin en Chef Marie-Dominique COLAS

Président de jury

Monsieur le Professeur Georges MION

Directeur de thèse

Monsieur le Médecin Clément HOFFMANN

Co-Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Rissane OURABAH

Assesseur

Monsieur le Médecin Principal Jean-Louis DABAN

Assesseur

A nos morts et à nos blessés au combat, pour la France.

À NOTRE PRÉSIDENT DE JURY

Madame le Médecin en Chef Marie-Dominique COLAS

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Chef du service médical de psychologie clinique appliquée à l'aéronautique
du DEA – CPEMPN de l'Hôpital d'Instruction des Armées Percy, Clamart.

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier de l'Ordre National de Mérite

*Vous nous faites l'honneur de présider notre jury et nous vous en remercions.
Soyez assurée de notre profond respect et de notre considération pour l'ensemble
de votre travail. Nous vous sommes très reconnaissants pour votre aide et la
richesse de vos corrections. Vos ouvrages, vos cours et nos échanges resteront
une source de respect et d'inspiration pour toute notre carrière.*

A NOS DIRECTEURS DE THESE

Monsieur le Professeur Georges MION

Professeur agrégé du Val-de-Grâce
Praticien hospitalier dans le service d'anesthésie-réanimation chirurgicale
du Groupement Hospitalier Cochin, Paris.

Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous vous remercions pour votre grande disponibilité, votre confiance et votre rigueur dans la supervision de notre thèse. Rien n'eût été possible sans votre aide. Vous resterez pour nous un exemple d'abnégation et d'excellence dans le travail. Nous espérons que l'amitié née de cette collaboration perdurera.

Monsieur le Médecin Clément HOFFMANN

Adjoint au chef de service du Centre de Traitement des Brûlés
de l'Hôpital d'Instruction des Armées Percy, Clamart.

Nous vous remercions pour votre disponibilité et votre soutien aux heures difficiles de ce travail. Soyez assuré de notre profond respect pour vos qualités de d'encadrement et pour l'extraordinaire travail que vous avez mené.

A NOS ASSESSEURS

Monsieur le Professeur Rissane OURABAH

Professeur émérite des Universités de Médecine Générale
Directeur du Département de Médecine Générale à l'Université Paris XI
Coordinateur du Diplôme d'Etude Spécialisées de Médecine Générale
à l'Université Paris-Sud.

Monsieur le Médecin Principal Jean-Louis DABAN

Adjoint au chef de service du Département d'Anesthésie-Réanimation
de l'Hôpital d'Instruction des Armées Percy, Clamart.

*Vous nous faites l'honneur de siéger dans notre jury. Nous vous exprimons nos
sincères remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail.*

ÉCOLE DU VAL-DE-GRÂCE

À Monsieur le Médecin Général Inspecteur François PONS

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

Professeur agrégé du Val-de-Grâce

Officier de la Légion d'Honneur

Commandeur de l'Ordre National de Mérite

Récompenses pour travaux scientifiques et techniques - échelon argent

Médaille d'Honneur du Service de Santé des Armées

À Monsieur le Médecin Général Jean-Bertrand NOTTET

Directeur adjoint de l'École du Val de Grâce

Professeur agrégé du Val de Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier des Palmes académiques

À ma fiancée, Jessica et son indéfectible soutien.

À mes parents.

À mes frères.

À mes grands-parents et à Jean Daniel le Masson vétéran d'Indochine.

À ma belle famille.

À mes amis.

À mes maitres, professeurs et praticiens, leur exemple nous pousse au dépassement.

À cette « sacrée sale Boîte » et à toutes les amitiés que j'y ai liées.

À mes co-internes de Percy, Neuilly et Foch.

À tous ceux qui ont participé à ma formation et qui m'ont aidé dans mon travail quotidien.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

○...ALLEZ OU LA PATRIE ET L'HUMANITE ○
VOUS APPELLENT SOYEZ Y TOUJOURS
PRETS A SERVIR L'UNE ET L'AUTRE ET S'IL
LE FAUT SACHEZ IMITER CEUX DE VOS
GENEREUX COMPAGNONS QUI AU MEME POSTE
SONT MORTS MARTYRS DE CE DEVOUEMENT
INTREPIDE ET MAGNANIME
QUI EST LE VERITABLE ACTE DE FOI
DES HOMMES DE NOTRE ETAT.

BARON PERCY

CHIRURGIEN EN CHEF DE LA GRANDE ARMÉE
○ AUX CHIRURGIENS SOUS-AIDES. 1811 ○

« Pro Patria Et Humanitate »

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BATHELICO : Bataillon d'Hélicoptères

CESPA : Centre d'Epidémiologie et de Santé Publique des Armées

CIM : Classification Internationale des Maladies

DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (langue anglaise)

EMDR : *Eye Movement Desensitization and Reprocessing* (langue anglaise)

EMO : État-Major Opérationnel

ESA : État de Stress Aigu

ESPT : État de Stress Post-Traumatique

GABA : Acide Gamma Amino-Butyrique

HIA : Hôpital d'Instruction des Armées

HMC : Hôpital Médico-Chirurgical

ISS : *Injury Severity Score* (langue anglaise)

KaIA : *Kaboul International Airport* (langue anglaise)

KIA : *Killed in action* (langue anglaise)

MEDEVAC : *Medical evacuation* (langue anglaise)

mTBI : *mild Traumatic Brain Injury* (langue anglaise)

ONU : Organisation des Nations Unies

OPEX : Opération extérieure

OTAN : Organisation du Traité de l'Atlantique Nord

PMI : Pension Militaire d'Invalidité

SSA : Service de Santé des Armées

TIC : *Troops In Contact* (langue anglaise)

USAISR : *United States Army Institute of Surgical Research* (langue anglaise)

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	14
2. GENERALITES	16
2.1. Les troubles psychiques post-traumatiques	16
2.1.1. Historique	16
2.1.2. Symptomatologie clinique des troubles psychiques post- traumatiques	18
2.1.2.1. Symptomatologie clinique de la rencontre traumatique.....	18
2.1.2.2. Formes cliniques des troubles psychiques post-traumatiques.....	19
2.1.2.2.1. L'état de stress aigu.....	20
2.1.2.2.2. L'état de stress post-traumatique.....	20
2.1.2.2.3. Diagnostics différentiels de l'ESPT	22
2.1.3. Les modèles biologiques de stress post-traumatique	23
2.1.3.1. Hypothèse d'une réaction de stress inadaptée.....	23
2.1.3.2. Hypothèse d'une anomalie de mémorisation	24
2.1.4. Stratégies thérapeutiques des troubles psychiques post- traumatiques	24
2.1.4.1. Le soutien psychologique dans les armées.....	24
2.1.4.2. Repérage et traçabilité des événements traumatisants	25
2.1.4.3. Les thérapeutiques non médicamenteuses : les techniques de prise en charge « immédiate » et les psychothérapies	27
2.1.4.4. Les thérapeutiques médicamenteuses.....	27
2.2. La kétamine	29
2.2.1. Kétamine et médecine d'urgence	29
2.2.2. Kétamine et syndrome douloureux chronique.....	30
2.2.3. Kétamine, dépression et crise suicidaire	31
2.2.4. Bases pharmacologiques de l'action de la kétamine dans l'ESPT et les troubles dépressifs	31
2.2.4.1. Mécanismes d'action indépendants du glutamate.....	31
2.2.4.2. Mécanismes d'action dépendants du glutamate et des récepteurs N- Méthyl- D-Aspartate (NMDA).....	32
2.2.4.3. Deux nouveaux modèles de fonctionnement de la kétamine.....	33
3. PATIENTS ET METHODES	34
3.1. Objectifs de l'étude	34
3.1.1. Objectif principal de l'étude.....	34
3.1.2. Objectif secondaire de l'étude	34
3.2. Type d'étude	34
3.3. Population de l'étude	34
3.4. Sources de données analysées	34
3.6. Analyse statistique	37
3.7. Éthique et confidentialité des données	37
4. RESULTATS	39
4.1. Description de la population	39
4.2. Résultats de l'analyse univariée	39
4.3. Résultat de l'analyse multivariée	41
4.3.1. Résultat de l'analyse multivariée incluant l'ensemble des covariables	41
4.3.2. Régression logistique incorporant tous les patients pour lesquels la variable « kétamine » était renseignée	43
4.3.3. Régression logistique selon la technique dite « pas à pas », variante « descendante »	44
4.3.4. Recherche d'un lien entre administration de kétamine et survenue d'un ESA	44
5. DISCUSSION	46

5.1. La kétamine prévient-elle l'ESPT ?	46
5.2. ESA et kétamine	47
5.3. ESPT et influence des autres covariables.....	47
5.4. Limites de l'étude	51
5.5. Axe de recherche clinique.....	52
6. CONCLUSION.....	53
7. ANNEXE 1 : Echelle <i>Post-traumatic stress disorder Check-List Scale (PCL-S)</i>	54
8. ANNEXE 2 : Fiche F5 - Trouble psychique en relation avec un événement traumatisant.....	55
9. BIBLIOGRAPHIE	56
10. RESUME EN FRANCAIS.....	61
11. RESUME EN ANGLAIS	62

1. INTRODUCTION

Nous sommes sur l'aéroport militaire de Kaboul, baptisé par les troupes de l'OTAN : KaIA (*Kaboul International Airport*). La ville est sur un plateau à 1.800 mètres d'altitude, entourée au loin par les cimes blanches de l'Hindou-Kouch. En cet après-midi de janvier, le temps est beau : froid et sec. Un Caracal, hélicoptère de manœuvre de 8 tonnes, rentre de mission et aborde son circuit d'approche. Il se pose dans un nuage de poussière et commence son roulage vers le hangar. Le sergent-chef T., mécanicien navigant, se penche à la porte latérale pour vérifier la voie et chute. La machine arrive sur lui, il tente de se mettre sur le côté. La colère et la peur l'envahissent : il va mourir ! La roue latérale lui passe sur le bassin et l'écrase horriblement. L'équipe médicale arrive rapidement ; il est en état de choc et la course contre la montre commence. D'abord perfusé et stabilisé, il est rapidement évacué vers l'Hôpital Médico-Chirurgical (HMC) KaIA. Il est conscient jusqu'au moment de l'intubation au bloc opératoire. Le bilan est effrayant : écrasement avec syndrome de Morel-Lavallée de la cuisse gauche, dilacération périnéale et fessière gauche, avulsion testiculaire gauche, fracture du cadre obturateur gauche et de l'aile sacrée droite, fracture de la malléole interne droite.

Au bloc opératoire, une chirurgie de *damage control* est réalisée avec notamment une avulsion du tiers inférieur droit du sphincter anal, un décollement sous-cutané fessier gauche et inguinal gauche jusqu'au pubis, un décollement complet de la fosse ischio-rectale gauche, une avulsion testiculaire gauche, une cystostomie et une colostomie de décharge.

Le sergent-chef T. est transfusé de 5 concentrés de globules rouges, 4 plasmas cryodesséchés, 2 flacons de fibrinogène. Il reste instable et la réanimation se poursuit tard dans la nuit : transfusion massive, amines vasopressives, lutte contre la triade létale et antibiothérapie probabiliste à large spectre. Le lendemain matin, quelques heures avant son évacuation aéromédicale stratégique vers l'hôpital d'instruction des armées Percy, le deuxième temps de la chirurgie de *damage control* est réalisé.

En France, la prise en charge réanimatoire et chirurgicale se poursuit intensivement. Sous anesthésie générale, l'analgésie est entretenue par du sufentanil, un puissant morphinique, et par de la kétamine pendant toute la durée de l'anesthésie générale. En postopératoire, une fois réveillé et extubé, le sergent-chef T. délire. Dans un état de conscience oniroïde, il a le sentiment d'être poursuivi, traqué. Les soignants deviennent « *des agents secrets qui veulent l'exécuter* ». Il ne peut pas s'échapper, ses jambes ne répondent pas. Il évoque des « *monstres* », des flashes d'Afghanistan où il réalisait sa quatrième mission. Perplexe, il a conscience du caractère absurde de cet « *horror-trip* ». Ce syndrome confusionnel est attribué aux

médicaments qu'il a reçus, en particulier la kétamine, dont les effets secondaires psychodysléptiques (également appelés psychomimétiques ou psychose-like) sont désormais bien documentés. Les troubles régressent sous loxapine, un antipsychotique sédatif. Quelques jours plus tard, l'équipe de psychiatrie de liaison lui propose un suivi. Le sergent-chef T. fait preuve d'une grande capacité de résilience. Il évoque quelques troubles du sommeil mais ne rapporte pas de cauchemar ni flashback ni crise d'angoisse ou trouble de l'humeur. Il est très attentif aux soins somatiques et questionne rapidement ses médecins sur les séquelles potentielles : pourra-t-il « *revoler* » ?

Suivent de longs mois de rééducation et de réadaptation. Quelques années plus tard, son état de santé est compatible avec une aptitude par dérogation à son poste à bord des hélicoptères. Il n'éprouve ni douleur, ni gêne fonctionnelle. Seules subsistent les cicatrices. Sur le plan psychique, le patient est toujours suivi mais ne présente aucun trouble post-traumatique. Son souvenir le plus désagréable reste l'épisode délirant en salle de surveillance post-interventionnelle.

Cette vignette clinique nous interroge car l'évolution psychique de ce patient n'a pas été compliquée alors qu'il a connu un épisode traumatisant sévère et a été marqué par les symptômes d'une dissociation péritraumatique. Les traitements reçus lors de sa prise en charge médico-chirurgicale ont-ils permis d'atténuer le caractère traumatisant de l'épisode ? La kétamine à l'origine des troubles délirants a-t-elle joué un rôle d'extincteur psychique ?

En 2008, une étude rétrospective américaine portant sur un effectif de 147 vétérans de la guerre d'Irak a montré que la kétamine était associée à un plus faible taux d'états de stress post-traumatique malgré des patients traumatisés plus sévèrement (1). Aucune étude française n'existe à ce jour. L'objectif de notre étude était donc d'étudier, dans la population des militaires français blessés en Afghanistan, l'association entre l'administration de kétamine lors de la prise en charge initiale et la survenue d'un état de stress post-traumatique (ESPT).

2. GENERALITES

2.1. Les troubles psychiques post-traumatiques

Les troubles psychiques post-traumatiques rassemblent différents états cliniques, aigus et chroniques, qui font suite à une confrontation directe avec la mort : états de stress aigu (ESA) et ESPT pour les plus classiques, mais aussi troubles de l'humeur, états anxieux, addictions, perturbations du caractère. À travers un bref aperçu historique, nous dégagerons les enjeux actuels pour le Service de Santé des Armées (SSA), décrirons ensuite les aspects cliniques selon les classifications contemporaines et les modèles de compréhension biologiques avant de donner quelques repères concernant la prise en charge du traumatisme psychique.

2.1.1. Historique

Connus depuis l'Antiquité, les troubles psychiques post-traumatiques sont conceptualisés depuis le XIX^{ème} siècle, d'abord par un psychiatre allemand - Oppenheim - qui leur donne en premier le nom de « névrose traumatique », puis, en France, par le Docteur Charcot qui les rattache à l'hystérie (2). Janet et Freud inaugurent la notion d'inconscient traumatique. La névrose traumatique n'avait rien de spécifique au milieu militaire et beaucoup des premières descriptions concernaient les retentissements psychiques des accidents de chemin de fer. La Première Guerre mondiale fut un tournant majeur avec l'apport des psychiatres allemands, français, anglais et américains. Le nombre de victimes et l'attrition causée par les déflections psychiques furent une priorité des Services de Santé (3).

Sur le plan pathogénique, les symptômes d'allure neuropsychologique étaient rattachés à un syndrome commotionnel lié à l'effet de l'onde de choc, du souffle sur le cerveau, d'où la désignation sous les termes « obusite », « syndrome du vent du boulet » ou en langue anglaise « *shell shock* ». Des dissections étaient même réalisées afin de mettre en évidence les lésions physiques expliquant les manifestations psychiques.

Sur le plan de la symptomatologie, des manifestations hystériques étaient décrites : marcheur courbé, tremblements incoercibles d'une extrémité, cécités.

Parallèlement à cette vision lésionnelle, émergeait une approche thérapeutique. Les chirurgiens s'étaient rendu compte que l'utilisation d'anesthésiant comme l'éther pouvait faire entrer les patients dans des états de conscience modifiée où ils racontaient l'événement traumatique. Ils avaient également remarqué que ces épisodes de cauchemars induits par les médicaments pouvaient améliorer les symptômes, ce qui pouvait se rapprocher des expériences cathartiques

réalisées sous hypnose ou lors de séances de psychanalyse (2).

Un psychiatre américain, le docteur Salmon, a étudié les pratiques françaises, allemandes et anglaises et a rédigé une synthèse des principes de prise en charge : immédiateté, simplicité, proximité et principe d'espérance. Cela répondait aussi à la demande du commandement de limiter les pertes et d'améliorer le tri des blessés psychiques. Les soldats choqués étaient envoyés juste à l'arrière du front pour se reposer, se laver, manger correctement. Puis, ils retournaient après un court laps de temps dans leur unité d'origine retrouver leurs camarades, ce qui est apparu comme un élément majeur de résilience. Les plus graves n'ayant pas récupéré étaient alors envoyés dans les hôpitaux de l'arrière.

Plus tard, la Seconde Guerre mondiale et les nombreux conflits et crises qui suivront seront tout aussi traumatogènes avec des syndromes plus spécifiques comme celui des camps de concentration ou des camps de prisonniers en Asie. Chaque circonstance horribile peut faire naître des variations symptomatiques dans l'expression des névroses traumatiques, soit par la nature même des événements traversés, soit par la culture des patients (4).

Pendant la guerre du Vietnam, le retour des vétérans traumatisés pose un véritable problème de santé publique aux États-Unis : criminalité, mésusage d'alcool et de drogues, dépressions. De plus, l'impopularité du conflit ne facilite pas le retour et la guérison des blessés psychiques. Les « *Vetcenters* », véritables centres de santé sont créés afin de faciliter leur réinsertion. La nécessité de reconnaître les troubles des anciens combattants conduit à faire évoluer la nosographie à avec, dans la troisième version du *Diagnostic and Statistical Manual* (DSM) américain de 1980, l'apparition de la catégorie : « *Post-traumatic stress disorder* ». En 1979, Weisaeth décrit le syndrome de stress du soldat de l'Organisation des Nations Unies (ONU) « *peacekeeper's stress syndrome* ». Les Casques bleus engagés dans les Balkans sont impuissants face aux exactions commises dans les deux camps, parfois assimilés à des complices, voire à des victimes lors de la prise d'otage de Sarajevo. Des tâches mortuaires insoutenables leur étaient également confiées lors de la découverte des charniers.

Depuis le début des conflits en Afghanistan et en Irak, les armées occidentales comptent de très nombreux traumatisés psychiques. Au cours de l'engagement américain en Irak, entre 2003 et 2011, Hoge CW *et al.* rapportent 4.489 morts, plus de 32.000 blessés dont 20 à 30 % d'états de stress post-traumatiques (5). En France, entre 2011 et 2014, pour plus de 4.000 hommes déployés en permanence, 1.285 états de stress post-traumatiques ont été déclarés, soit plus de 250 par an. Cela représente un taux d'incidence de plus de 100 cas pour 100.000 PA (taux p. 100.000 personnes-années soit le nombre de soldats rapporté aux effectifs militaires annuels)

(6). La baisse du nombre de traumatisés physiques par armes à feu ou engins explosifs du fait de l'amélioration des moyens de protection et de la prise en charge médico-chirurgicale à l'avant, mais surtout l'amélioration du dépistage des traumatismes psychiques rendent aujourd'hui ces derniers plus visibles qu'autrefois.

A l'instar des traumatisés physiques graves, les troubles psychiques post-traumatiques posent un important problème de réadaptation et de réinsertion socioprofessionnelle et familiale. Leur prise en charge est l'une des priorités du SSA. La doctrine a évolué avec la création d'un plan d'action « *Troubles psychiques post-traumatiques dans les forces armées, lutte contre le stress opérationnel et le stress post-traumatique* » 2013-2015, faisant suite au plan de 2011 (7). Il s'agit de repérer, diagnostiquer, soigner, reconnaître et réinsérer ces blessés en les inscrivant dans un parcours de soins sur mesure. La reconnaissance des troubles psychiques post-traumatiques comme une blessure liée au service date du décret du 10 janvier 1992 et donne le droit à une indemnisation. Cet élément est crucial dans la reconstruction du militaire blessé (8).

2.1.2. Symptomatologie clinique des troubles psychiques post-traumatiques

Les troubles psychiques post-traumatiques sont des troubles psychiques secondaires à une confrontation violente, soudaine, fulgurante avec un événement qualifié de traumatique, un face-à-face avec la mort, réalisant une véritable effraction de l'appareil psychique. Si chacun peut penser à sa mort comme une abstraction, une fin raisonnable, il est par contre impossible de la voir ou de la vivre par anticipation. Cela conduit, d'une certaine façon, à un sentiment d'invulnérabilité et d'immortalité.

2.1.2.1. Symptomatologie clinique de la rencontre traumatique

Trois modalités de rencontre avec le « réel de la mort » existent :

- Confrontation avec sa propre mort : accident, balles qui ricochent, qui sifflent, souffle de l'explosion.
- Confrontation avec la mort de son prochain, reflet de sa propre mort.
- Découverte de scènes « horribles » à l'exemple des charniers, des scènes de crash, des naufragés noyés (4).

Ce moment particulier, ineffable, est toujours marqué par l'effet de surprise. Dans l'histoire clinique du patient, cet instant de peur soudaine, de sidération est toujours relaté : on parle d'effroi. Il peut se caractériser par ce que l'on nomme aujourd'hui une dissociation péri-

traumatique : le patient n'est plus acteur mais spectateur de l'action, dans un état de confusion psychique, de déréalisation intense. Le traumatisme psychique par procuration n'existe pas. Même s'il est parfois possible de transmettre une partie de son anxiété, d'entraîner l'autre dans sa tristesse, le traumatisme psychique s'inscrit, quant à lui, toujours dans le réel, dans une action vécue. Cette singularité explique aussi la susceptibilité interindividuelle face à la scène traumatique. Sur le plan clinique, le trauma inscrit son impact dans le champ sensoriel : à travers une image bien sûre, mais aussi une odeur, un bruit, une sensation corporelle.

Pour expliciter la psychopathologie du traumatisme, Freud utilise un modèle énergétique et dynamique (9). À l'image d'une cellule, le psychisme est représenté comme une sphère à la membrane souple et chargée en énergie. Cette métaphore permet de faire la différence entre « stress » et traumatisme. Le stress est une contrainte qui ne traverse pas la membrane. Elle la déforme mais il n'y a pas de rupture de l'unité psychique. Cette contrainte peut augmenter et durer. Elle fait souffrir le psychisme et laisse un souvenir douloureux et pénible. Elle peut fragiliser l'équilibre psychique et parfois faciliter l'effraction traumatique. Le traumatisme est différent par sa violence, sa soudaineté et sa capacité à dépasser les défenses psychiques propres de l'individu en le confrontant à l'impensable : sa propre mort et donc sa vulnérabilité. Il fait effraction à travers cette membrane, s'incruste comme un corps étranger qui ne peut intégrer la chaîne des représentations, des souvenirs et s'impose inlassablement sous forme de reviviscences de l'instant où tout bascule, laissant le sujet impuissant. Cette expérience de la mort et du néant entraîne une forme de fascination à l'origine de sentiments de honte et de culpabilité.

2.1.2.2. Formes cliniques des troubles psychiques post-traumatiques

Différentes formes cliniques ont été décrites en fonction de leurs caractéristiques et de leur délai d'apparition après l'événement traumatique (figure 1).



Figure 1 - Formes cliniques des troubles psychiques post-traumatiques et leur délai d'apparition.

2.1.2.2.1. L'état de stress aigu

Après un évènement traumatisant, le patient peut manifester des symptômes de stress dit adapté comme une anxiété aiguë apparentée à la peur. D'autres réactions sont marquées par une intensité majeure et révèlent la rupture des défenses psychiques. Ces manifestations vont de l'agitation panique, à la fuite, en passant par l'hébétude et la stupeur. L'ESA est la réaction post immédiate à l'évènement traumatisant. Les symptômes durent plus de 2 jours et moins de 1 mois. L'ESA est défini dans la classification américaine (DSM V) et européenne (CIM-10) comme l'association de plusieurs critères diagnostiques :

- Symptômes dissociatifs ;
- Reviviscence de l'évènement traumatique (flashbacks ou ecnmésies) ;
- Evitement persistant des stimuli qui éveillent la mémoire du traumatisme ;
- Symptômes anxieux persistants ;
- Hyperactivation neurovégétative.

L'intensité des troubles, en particulier celle des phénomènes de dissociation péri-traumatique (altération de la perception du temps, de l'espace et de soi même), est un facteur de risque d'évolution vers un ESPT (10).

Renard *et al.* ont suivi 14 patients blessés physiquement en Afghanistan et hospitalisés à l'Hôpital d'Instruction des Armées (HIA) Percy pendant les 6 premiers mois suivant le traumatisme (11). Six ont présenté un ESA, un seul s'est amélioré. Ils ne retrouvaient pas de lien entre la sévérité des lésions, l'ESA et l'ESPT. Un patient parmi les 8 qui n'avaient pas présenté de manifestations aiguës a développé un ESPT. Ces observations sont conformes aux données de la littérature et révélatrices de la complexité de la psychopathologie des troubles psychiques post-traumatiques et de l'importance du suivi des populations à risque. D'autant plus qu'il est classique d'observer une période d'absence de symptômes cliniques apparents entre la fin de l'ESA et le début d'un ESPT : c'est la phase de latence. Il s'agit d'un temps de réorganisation psychique pour lutter contre les effets de l'effraction traumatique. Il peut être marqué par un surinvestissement : professionnel, artistique ou associatif. La défaillance des moyens de suppléance peut laisser surgir des manifestations anxieuses.

2.1.2.2.2. L'état de stress post-traumatique

Plus connu sous le terme anglais de « *Post-Traumatic Stress Disorder* » (PTSD), l'ESPT succède le plus souvent à l'ESA mais peut également être inaugural du traumatisme psychique. Pendant la phase de latence, à l'occasion d'une réactualisation de l'évènement

traumatique (commémorations, évocations) ou d'un nouveau traumatisme psychique, le syndrome de répétition traumatique peut se déclencher. Le pic de fréquence de révélation de l'ESPT est de 3 à 6 mois après l'événement traumatique (12).

Outre l'exposition à un événement traumatisant, la définition clinique donnée par le DSM V repose sur l'association de plusieurs critères :

- Réexpérience du traumatisme :
 - Souvenirs récurrents, intrusifs, involontaires générant la détresse ;
 - Rêves perturbants récurrents dont le contenu ou l'affect est associé à l'événement ;
 - Réactions dissociatives (flashbacks) où le patient sent/agit comme si l'événement se reproduisait (continuum de dissociation) ;
 - Détresse intense et prolongée à des stimuli internes ou externes ;
 - Réactions physiologiques à des stimuli internes ou externes.
- Evitement persistant des stimuli associés au trauma :
 - Souvenirs, pensées ou sentiments qui éveillent des souvenirs de l'événement ;
 - Stimuli externes qui éveillent des souvenirs, pensées ou sentiments associés à l'événement.
- Altérations cognitives et émotionnelles (commencées ou aggravées après l'événement) :
 - Incapacité à se rappeler d'un aspect important de l'événement ;
 - Perceptions négatives, persistantes et exagérées de soi, des autres, ou du monde ;
 - Blâme persistant exagéré de soi/autres quant aux causes/conséquences de l'événement ;
 - Etat émotif négatif envahissant (peur, horreur, colère, culpabilité ou honte) ;
 - Perte d'intérêt ou de participation marquée pour des activités importantes.
- Symptômes persistants d'activation neurovégétative (commencées ou aggravées après l'événement) :
 - Irritabilité, crises de colère, agression verbale/physique envers des personnes/objets ;
 - Comportements imprudents ou auto-destructeurs ;
 - Hypervigilance ;
 - Réaction de sursaut exagérée ;
 - Problème de concentration ;
 - Problèmes de sommeil.

Les phénomènes d'intrusion sont les plus spécifiques. Il faut les rechercher systématiquement. Le « cauchemar traumatique » est quasi pathognomonique. Il fait littéralement revivre le traumatisme au patient dans une vision quasi hallucinatoire. Les éléments dissociatifs sont très prégnants : le patient a vécu l'action comme dans un rêve et il la revit dans ses rêves. Il est impuissant dans son sommeil comme il l'était au jour J. Les troubles du sommeil sont constants car le patient tente d'éviter cette nouvelle mise à l'épreuve. Il peut réorganiser sa vie pour échapper à ses cauchemars (emploi de nuit, veilleurs). À l'état de veille, le patient peut vivre des « flashbacks » ou écnésies. Au milieu de l'activité consciente, à l'occasion d'un facteur déclencheur comme un bruit rappelant celui d'une arme à feu, des images traumatiques vont s'imposer au patient. Le vécu d'angoisse et d'impuissance est intense fixant le patient dans un cercle infernal de honte et de culpabilité. Chaque jour, il est soumis à l'inénarrable : sa rencontre avec la mort. L'ESPT est considéré comme chronique après 3 mois d'évolution. L'évolution peut être initialement favorable puis fluctuer avec des périodes de « crises » ou d'amendement très variables : on parle d'éclipses.

Les comorbidités les plus fréquentes sont les manifestations anxieuses et dépressives (10). Le pronostic est grevé par les conduites addictives où la consommation d'alcool est souvent sous-estimée alors qu'elle amplifie les phénomènes de marginalisation. La complication aigüe la plus grave demeure la crise suicidaire.

L'état de stress aigu est le principal facteur de risque d'ESPT. Les terrains fragilisés par des expériences traumatisantes vécues au cours de l'enfance, les troubles mentaux préexistants, les antécédents familiaux d'ESPT ou de dépression favorisent l'évolution vers un ESPT (13). A l'inverse, les soutiens sociaux (famille, insertion professionnelle) et, plus généralement, tout ce qui peut favoriser la résilience sont des facteurs de protection. Il existe une importante variabilité interindividuelle. La cause du traumatisme psychique trouve un écho particulier dans l'histoire personnelle du patient. C'est le vécu subjectif du traumatisme qui compte. Des mécanismes de déni ou un sentiment de honte surviennent laissant longtemps l'individu dans le silence de sa souffrance. Voici l'enjeu du repérage précoce pour les cliniciens. Au final, l'ESPT se caractérise par un changement de comportement ayant un retentissement aussi bien familial que social.

2.1.2.2.3. Diagnostics différentiels de l'ESPT

Pour la suite de la prise en charge, il est essentiel d'éliminer les éventuels diagnostics différentiels qui ne sont pas la conséquence du traumatisme psychique mais la révélation d'un

trouble préexistant décompensé par la situation de stress. Il y a donc bien ici une situation de contrainte continue plutôt que d'effraction psychique (14). Cela est par exemple le cas du trouble de l'adaptation où aucun facteur de stress extrême (mise en jeu du pronostic vital) n'entre en jeu mais seulement une réaction inadaptée à des « stressseurs » (p.ex. cas du jeune engagé et de la vie en collectivité). Les symptômes d'émoussement affectif, de perte de l'élan vital sont également retrouvés dans la dépression. De même, l'anxiété généralisée peut être réactionnelle à une augmentation du stress environnant. Dans le trouble obsessionnel-compulsif, les pensées intrusives ne sont pas liées à un événement traumatisant. Le syndrome de répétition traumatique doit être distingué des hallucinations et des troubles des perceptions qui peuvent survenir dans les troubles psychotiques.

2.1.3. Les modèles biologiques de stress post-traumatique

Parallèlement à la clinique des troubles psychiques post-traumatiques qui s'étend de la réaction immédiate aux ESPT chroniques, plusieurs modèles neurophysiologiques existent, explicitant chacune de ces étapes cliniques. Concernant le stress post-traumatique, il existe deux hypothèses principales (14) :

- une réaction de stress inadaptée
- des anomalies de la mémorisation.

2.1.3.1. Hypothèse d'une réaction de stress inadaptée

Dans ce modèle, la pathologie traumatique est vue comme le débordement des défenses du patient face au stress. Le patient passe d'un état de stress adapté au degré d'urgence et à la gravité de la situation à un état de stress inadapté le rendant totalement inopérant. Ce phénomène s'explique par l'hyperactivation du système sympathique associé à un défaut d'activation de l'axe corticotrope, à l'origine d'une importante libération de catécholamines et d'un déficit en glucocorticoïdes (15). Au niveau cérébral, le défaut d'inhibition est lié à une diminution de l'efficacité de la neurotransmission GABAergique (manque de neurotransmetteur et baisse de la fonctionnalité des récepteurs) ou à un excès de d'activation glutamatergique (16). Plusieurs neuromédiateurs impliqués dans la régulation de la réaction de stress au niveau cérébral sont modifiés chez les sujets présentant un traumatisme psychique post-traumatique. Le neuropeptide Y, qui a une activité anxiolytique et régulatrice du stress, a est retrouvé à des taux plus faibles chez les vétérans souffrants d'ESPT que chez le sujet normal. Les opiacés endogènes ont un rôle protecteur face au stress en diminuant la sécrétion

de catécholamines. Un fort tonus dopaminergique semble renforcé dans les réactions de stress (14,17).

2.1.3.2. Hypothèse d'une anomalie de mémorisation

L'ESPT est un trouble de la mémorisation marqué par le syndrome de répétition traumatique associant cauchemars et réviviscences. Il est assimilé à une « peur apprise » (18). Classiquement, on parle d'excès de mémorisation quand la mémorisation émotionnelle (amygdale cérébrale) prend l'ascendant sur la mémorisation contextuelle (hippocampe) conduisant à la réorganisation de la mémorisation autour du traumatisme, avec une sensibilité et une réactivité plus élevée face au souvenir de l'événement traumatique. Un mécanisme physiologique réparateur existe pourtant bien : c'est l'inhibition de l'amygdale par le cortex frontal et l'hippocampe, mais il est déficient chez les sujets atteints d'ESPT (14).

2.1.4. Stratégies thérapeutiques des troubles psychiques post-traumatiques

2.1.4.1. Le soutien psychologique dans les armées

Le personnel en opérations est soumis à un stress opérationnel, résultant de facteurs complexes souvent intriqués, et dont l'intensité varie selon les théâtres, le type de missions conduites, leur durée et les risques associés. Outre la santé individuelle du personnel déployé, l'enjeu du soutien psychologique est le maintien de la capacité opérationnelle de la Force. En cas de troubles psychiques post-traumatiques, la précocité et l'efficacité de la prise en charge médicale, ainsi que la qualité du support psychosocial dont va pouvoir bénéficier le militaire, permettent de limiter l'impact éventuel du trouble sur l'aptitude opérationnelle.

Les interventions sur le terrain, immédiates et post-immédiates, après événements graves potentiellement traumatisants, ont pour objectifs de préserver la santé individuelle, le maintien et la récupération du potentiel opérationnel, tant sur le plan individuel que collectif, tout en garantissant la sécurité des opérations. Ainsi, le soutien psychologique est assuré à chacun des maillons de la chaîne médicale. Il est institué dès la relève du blessé et se poursuit tout au long de la vie du militaire.

Le soutien psychologique des militaires en opérations comporte deux volets indissociables et complémentaires :

- le soutien psycho-social, qui relève du Commandement ;
- le soutien médico-psychologique, qui relève du SSA.

Le Bureau Médico-Psychologique de la Direction Centrale du SSA est le référent unique pour les forces armées. Il est chargé d'harmoniser le soutien médico-psychologique des militaires sur le plan réglementaire au sein des armées et de la gendarmerie nationale. Il coordonne sur le plan clinique l'action des cliniciens, quel que soit leur statut, afin de garantir une cohérence d'action entre les psychologues institutionnels des forces armées et ceux du SSA. En outre, il anime et coordonne les actions du Service d'Intervention Médico-Psychologique des Armées et de la gendarmerie nationale.

L'action des psychiatres et psychologues du SSA et des armées repose sur un triptyque doctrinal partagé : précocité, proximité et permanence, dans la continuité des soins, en tout temps et en tous lieux.

Les médecins et infirmiers des forces, en position de référents de milieu, sont les mieux à même d'intervenir précocement dans les suites d'un événement grave potentiellement traumatisant, de repérer et d'accompagner les militaires blessés psychiques. Présents sur les théâtres d'opérations, ils prennent en charge immédiatement les militaires souffrant de troubles aigus, avec le renfort éventuel d'un psychiatre et/ou d'un psychologue clinicien.

Après son premier plan d'action instauré en 2011, le SSA a mis en place en décembre 2013 un deuxième plan d'action intitulé « Troubles psychiques post-traumatiques dans les forces armées 2013-2015. Lutte contre le stress opérationnel et le stress post-traumatique. » (7). Ce plan a pour but de prévenir, tracer, repérer, diagnostiquer, prendre en charge et indemniser les victimes de traumatismes psychiques. Il place notamment le médecin des forces au cœur du dispositif.

La population militaire évolue dans un milieu marqué par la culture de l'efficience et du dépassement de soi. Les manifestations anxieuses et dépressives sont, ainsi, souvent interprétées comme une faiblesse et sources de stigmatisation avec mise à l'écart de l'individu « défaillant ». L'information et la sensibilisation des militaires concernant les troubles psychiques post-traumatiques sont fondamentales et réalisées dès la mise en condition avant projection opérationnelle. L'entraînement permet d'améliorer la résistance de l'individu face au stress opérationnel et à la fatigue mais il ne peut pas « blinder » un individu. Chacun possède ses propres défenses avec sa résistance et ses failles susceptibles d'entrer en résonance avec un événement traumatique.

2.1.4.2. Repérage et traçabilité des événements traumatisants

Repérer les situations à risque et dépister les troubles psychiques en relation avec un événement traumatisant sont tout aussi indispensables que difficiles. Chaque soldat doit veiller

sur son frère d'arme pendant la mission mais aussi au retour. Les cadres de contact ainsi que les autres « aidants » comme les aumôniers et les assistants sociaux ont également un rôle crucial dans le dépistage de ces troubles. Un changement de comportement (modification du caractère, tendance à l'isolation, agressivité, aggravation des conduites addictives, troubles du sommeil, perte de la motivation professionnelle) doit alerter car il est souvent révélateur d'un tel trouble. Au retour de la mission, un dépistage des troubles psychiques post-traumatiques est systématiquement réalisé, le plus souvent à 3 mois. Au cours de cet entretien individuel, le médecin des forces prend connaissance du dossier OPEX et des éventuels événements traumatisants qui auraient pu être tracés. Le patient remplit également le questionnaire PCL-S (PTSD Check-List Scale, annexe 1) qui permet de dépister les ESPT. Un score supérieur ou égal à 44 permet de poser le diagnostic d'ESPT avec une sensibilité de 97 % et une spécificité à 87 % (12). D'une façon générale, chaque visite médicale périodique doit être l'occasion d'évaluer la qualité du sommeil du patient et de rechercher des réviviscences et cauchemars.

L'exposition à un événement traumatisant, d'autant plus si elle se complique d'un ESA, est un facteur de risque majeur de développer ultérieurement un trouble psychique post-traumatique. Il est donc essentiel de tracer l'exposition des soldats à ces situations à risque : échanges de tirs avec l'ennemi (en anglais *troops in contact*, TIC), accident de transport militaire, explosions, découverte de charnier, blessure grave ou décès d'un camarade, etc. Dans les suites d'un événement identifié comme potentiellement traumatisant, les séances de *defusing* et de *debriefing* permettent un repérage précoce des sujets exposés et la traçabilité de l'événement. Les circonstances de l'événement traumatisant sont notées dans le livret médical du patient et inscrites au registre des constatations de l'unité. Tracer ces événements permet de suivre les patients à risque, notamment lorsqu'ils sont amenés à partir de nouveau en mission. L'expérience récente de nos forces armées en Afrique et en Afghanistan a montré que les ESPT se révélaient fréquemment à l'occasion d'une nouvelle mission.

La traçabilité est également importante en terme de reconnaissance de l'imputabilité au service. Depuis 1992, les ESPT sont reconnus comme des blessures imputables au service de la même façon qu'une blessure par arme à feu, par explosion ou par accident (8). Cette reconnaissance en tant que blessé de guerre a bien entendu un impact financier mais également un impact thérapeutique. Elle facilite le cheminement du patient dans son parcours de réhabilitation et de réinsertion familiale, sociale et professionnelle. Tout trouble psychique en relation avec un événement traumatisant doit donc être déclaré, via la fiche de déclaration F5 (annexe 2), au Centre d'Epidémiologie et de Santé Publique des Armées (CESPA) dans le cadre de la surveillance épidémiologique des armées.

2.1.4.3. Les thérapeutiques non médicamenteuses : les techniques de prise en charge « immédiate » et les psychothérapies

Après un événement traumatisant, le premier temps de la prise de la prise en charge appelé « temps immédiat » fait appel à la technique du *defusing*. Sur le théâtre d'opération extérieure, l'équipe médicale réunit dans un lieu calme et sécurisé les personnels impliqués. Chacun est libre de raconter son vécu de l'événement. L'attitude est celle de l'empathie. Cette technique non intrusive repose sur la verbalisation émotionnelle immédiate en terme de vécu et vise à favoriser la décharge émotionnelle, désamorcer la situation émotionnelle et l'intégration de l'événement en liant le vécu traumatique par le langage.

Dans un deuxième temps dit « post immédiat », le médecin des forces peut réaliser un débriefing psychologique. Il vise à reparcourir minutieusement l'événement traumatique et à le mettre en tension avec les émotions qui l'ont suivi et les pensées qu'il a fait naître dans une perspective psychodynamique (18). Il a lieu dans les 2 à 10 jours suivant l'événement, idéalement dans un moment apaisé comme par exemple après les honneurs militaires. Son principal objectif est de sortir le groupe de l'isolement. Il n'est pas nécessairement collectif et peut s'appliquer à un individu qui a besoin d'être sorti du groupe. Chaque membre du groupe peut exprimer son vécu, il est essentiel que le soignant oriente et modère la parole afin d'éviter les règlements de comptes et de réduire les conflits. Tout en facilitant le repérage des sujets à risque, il permet d'apaiser et d'informer.

Les psychothérapies constituent la trame de fond du processus thérapeutique dans la prise en charge des ESPT chroniques. Cette prise en charge s'appuie sur les éléments classiques de psychothérapie en fonction des compétences du praticien. Les thérapies cognitivo-comportementalistes et celle type EMDR (en anglais *Eye Movement Desensitisation and Reprocessing*) ont un intérêt reconnu (13, 18). Il convient cependant d'insister sur l'importance de la perspective psychodynamique et de l'apport de la psychanalyse dans le domaine du psycho-traumatisme. La clinique des troubles psychiques post-traumatiques rend compte des effets de dévoilement liés à ce face-à-face avec la mort et des conséquences sur la structure subjective. La place de la parole et des soins ne se situent que dans la prise en compte de ce qui surgit d'indéchiffrable et d'irreprésentable pour le patient. C'est pourquoi cette boîte de Pandore ne doit être ouverte que prudemment et en soutenant dans la durée les effets, à l'écoute des phénomènes transférentiels.

2.1.4.4. Les thérapeutiques médicamenteuses

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine font l'objet d'un consensus dans le traitement de l'ESPT. Ils sont particulièrement efficaces sur les symptômes anxieux et les

troubles de l'humeur, mais moins sur les troubles du sommeil et les réviviscences (14).

Les benzodiazépines (anxiolytiques) étaient couramment utilisées pour réduire les symptômes anxieux et les troubles du sommeil. Cependant, dans une récente méta-analyse, Guina *et al.* ont mis en évidence un phénomène d'enkystement des symptômes, des troubles cognitifs et une dépendance au traitement (19).

Le SSA, et plus particulièrement l'équipe de psychiatrie de l'HIA Percy, oriente ses recherches vers un neuroleptique atypique : la loxapine. Sur le plan pharmacologique, la loxapine a des effets anxiolytiques et sédatifs. Elle inhibe la mémorisation traumatique et active la neurotransmission dopaminergique. Or, les modèles biologiques de stress montrent un déséquilibre de la fonction dopaminergique. La loxapine agirait alors comme un régulateur. De manière empirique, les psychiatres engagés sur les théâtres d'opérations ont traité les troubles du sommeil des patients présentant un état d'hypervigilance par de faibles doses de loxapine (10-15 mg/jr). En comparaison aux thérapeutiques classiques (hypnotiques et benzodiazépines), la loxapine a permis une réduction des cauchemars et une meilleure synchronisation des cycles veille - sommeil (20,21). Des résultats complémentaires sont encore nécessaires, notamment sur les effets au long cours.

Les bêtabloquants non cardiosélectifs comme le propranolol, déjà utilisés dans les troubles anxieux et agissant via les récepteurs Bêta-adrénergiques ont montré des résultats divergents (14).

Rousseau *et al.* ont rapporté une réduction des troubles du sommeil avec un dérivé chimique de la quinazoline : la prazosine (22).

2.2. La kétamine

La kétamine est une molécule anesthésique qui a été isolée aux États-Unis dans les années 1960. Elle s'est rapidement révélée intéressante dans les contextes d'urgence et spécialement en situation de guerre, notamment parce qu'elle permet de maintenir une hémodynamique stable et ne compromet pas l'hématose. Son principal effet secondaire résulte des états psychiques qu'elle engendre. Elle induit une anesthésie dite dissociative parfois accompagnée de manifestations psychédéliques ou psychomimétiques, le plus souvent lors de la phase de réveil. Ces effets neuropsychiatriques sont à l'origine de son utilisation comme drogue illicite. Très utilisée pendant la guerre du Vietnam, elle est devenue plus accessible et a été utilisée sur la côte Est des États-Unis pour initier des voyages psychédéliques. En France, elle a initialement été utilisée lors des *rave parties*.

Au cours des décennies suivantes, elle fut délaissée en anesthésie au profit de nouveaux hypnotiques ayant une pharmacocinétique plus favorable et moins d'effets secondaires. Aujourd'hui, les travaux de recherche sur les récepteurs NMDA et les propriétés analgésique, anti-hyperalgésique et antidépresseur de la kétamine en font un médicament plus que jamais d'actualité (23).

2.2.1. Kétamine et médecine d'urgence

La kétamine assure une grande stabilité hémodynamique et entraîne une bronchodilatation ce qui fait d'elle une molécule de premier choix en médecine d'urgence. Largement utilisée pendant la guerre du Vietnam, elle est toujours aujourd'hui la pierre angulaire de l'anesthésie faite à l'avant par les médecins militaires français.

Son effet antalgique est liée au contrôle de l'influx nociceptif dans la corne postérieure de la moelle par le blocage des récepteurs-canaux NMDA. Il dépend de la dose utilisée et des médicaments associés (morphiniques le plus souvent).

Dans l'armée française, le militaire blessé au combat est d'abord pris en charge par ses camarades qui peuvent lui administrer de la morphine en sous-cutané sous forme de syrettes de 10 mg. Il est ensuite pris en charge par des brancardiers-secouristes puis par l'équipe médicale composé d'un infirmier et/ou d'un médecin qui pourront le perfuser. Principalement administrée par voie intraveineuse, la kétamine peut également être administrée par voie sous cutanée, intramusculaire, orale, voire transmuqueuse (nasale, rectale).

Pour un blessé peu algique, le schéma thérapeutique est progressif avec l'administration première d'un antalgique de palier I (paracétamol) suivie d'une titration morphinique

intraveineuse en cas de douleur persistante. Pour un blessé plus grave ou d'emblée très algique, la morphine intraveineuse doit être administrée en première intention à la posologie de 0,1 mg/kg en association avec le paracétamol. Dans cette situation, la kétamine peut être administrée soit en tant que co-analgésique (effet contre l'hyperalgésie induite par les morphiniques), soit en tant qu'antalgique seul à la dose de 0,2 mg/kg.

La kétamine est également utilisée en administration intraveineuse comme hypnotique avec des posologies variables en fonction de la profondeur de la narcose souhaitée : de la sédation en ventilation spontanée à l'anesthésie générale avec mise sous ventilation mécanique. Pour une sédation en ventilation spontanée, la posologie est de 0,3 mg/kg alors que pour une anesthésie générale avec intubation oro-trachéale, la posologie est de 1 à 3 mg/kg. La kétamine est particulièrement indiquée dans les états de choc car elle préserve la fonction circulatoire. En cas d'état de choc, la posologie de kétamine nécessaire pour intuber le patient doit être réduite à 1 mg/kg (24).

Contrairement aux morphiniques, elle déprime peu la fonction respiratoire. Son utilisation est donc recommandée en cas de difficulté avérée ou prévisible de gestion des voies aériennes. Longtemps contre-indiquée dans les traumatismes crâniens en raison du risque de majoration de l'hypertension intracrânienne, elle est aujourd'hui recommandée pour l'anesthésie du traumatisé crânien grave en raison de sa stabilité hémodynamique et de ses propriétés neuroprotectrices propres (diminution des cascades inflammatoires) (26).

En cas d'intoxication par neurotoxiques organophosphorés comme le gaz Sarin (attentat de Tokyo en 1995) ou le VX, la kétamine est également l'anesthésique de choix. Outre ses propriétés générales, elle a une action anti-convulsivante et neuroprotectrice spécifique par blocage des canaux NMDA.

Le principal effet indésirable de la kétamine est l'apparition d'un délire dissociatif : hallucinations visuelles colorées, impression de flotter ou de se détacher de son corps, rêves terrifiants. Mal anticipés et non expliqués au patient, ces effets psychodysleptiques peuvent entraîner une grande anxiété et une agitation incontrôlable du patient. Ces effets peuvent être atténués en administrant systématiquement, quelques minutes avant la kétamine, une benzodiazépine : le midazolam à la dose de 1 ou 2 mg.

2.2.2. Kétamine et syndrome douloureux chronique

Utilisée pour l'analgésie postopératoire, la kétamine a aussi une utilisation dans les syndromes douloureux chroniques. Les propriétés spécifiques du blocage du canal NMDA expliquent pourquoi la kétamine est un traitement particulièrement intéressant des douleurs

chroniques et comment elle limite la résistance aux opioïdes. Dans les douleurs chroniques, une résistance aux opiacés s'installe progressivement et s'accompagne d'hyperalgésie. La douleur est plus difficile à contrôler, avec une réponse au traitement plus aléatoire et des effets secondaires plus marqués : somnolence, constipation, nausée et hypoventilation. Par une action à la fois synergique et anti-hyperalgésique, l'adjonction de faible dose de kétamine permet une meilleure analgésie et donc une épargne morphinique tout en limitant les effets indésirables. Il est possible de commencer par une titration intraveineuse, puis de faire un relais per os pendant quelques semaines avant d'entamer un sevrage progressif. Les effets psychomimétiques sont limités en déterminant, par titration, la dose minimale efficace.

Un syndrome douloureux chronique secondaire à une neuropathie est, par exemple, une bonne indication de la kétamine quand ils ne répondent pas ou plus aux autres thérapeutiques. L'hyperréactivité des récepteurs NMDA participe, en effet, à la douleur neuropathique. Une des limites est que près de 50 % des patients sont non répondeurs et que la chronicisation de l'hyperalgésie pourrait mettre en jeu des voies métaboliques non dépendantes des récepteurs NMDA (26).

2.2.3. Kétamine, dépression et crise suicidaire

Dès 1975, Sofia *et al.* ont montré que la kétamine avait un impact positif sur les syndromes dépressifs (25). Bien plus tard, Berman *et al.* ont rapporté l'implication des récepteurs NMDA dans les phénomènes dépressifs (26). Dans les années 2000, plusieurs études ont montré l'effet bénéfique de la kétamine sur la réduction des symptômes en cas de dépression résistante (27-29), avec de courts délais d'action (2 heures) et un effet prolongé (2 semaines), concernant aussi bien les troubles bipolaires qu'unipolaires (28). Cette rapidité d'action est particulièrement intéressante au cours de la crise suicidaire. Récemment, Murrough *et al.* ont rapporté un bénéfice significatif sur les scores de risque suicidaire à 24 heures (29).

La compréhension des mécanismes physico-chimiques de la dépression et de la crise suicidaire avec l'implication de la transmission glutamatergique font de la kétamine un médicament très prometteur dans ce domaine.

2.2.4. Bases pharmacologiques de l'action de la kétamine dans l'ESPT et les troubles dépressifs

2.2.4.1. Mécanismes d'action indépendants du glutamate

Le GABA (acide gamma amino-butyrrique) est le neurotransmetteur inhibiteur le plus répandu du système nerveux central. La kétamine bloquerait certains neurones GABAergiques,

essentiellement au niveau de la région limbique, expliquant son rôle protecteur dans l'hypothèse d'un ESPT induit par un défaut d'inhibition du système GABAergique. Toutefois, l'action de la kétamine sur les récepteurs GABAergiques est très limitée aux doses utilisées en clinique (26,30).

La kétamine a la capacité de se lier faiblement aux récepteurs opioïdes. Bien que cela n'est pas au centre de son action antalgique, elle pourrait ainsi jouer un rôle modulateur comme les opiacées endogènes. Dans une cohorte de 696 militaires américains blessés au combat en Iraq, Holbrook *et al.* retrouve un effet protecteur de la morphine (reçue précocement lors d'une blessure au combat) sur la survenue d'un ESPT (31).

En revanche, au niveau du système monoaminergique, la kétamine augmente la libération et diminue la recapture d'amines vasopressives (noradrénaline, dopamine et sérotonine) au niveau cérébral. Cela pourrait participer à l'excès d'activation du système nerveux central dans l'ESPT (32). Son action sur la sérotonine peut expliquer une partie de son action antidépressive (33).

Le système cholinergique est particulièrement impliqué dans les mécanismes de mémorisation. La kétamine facilite la libération d'acétylcholine dans l'hippocampe ce qui peut expliquer une part de son action neuropsychique et onirique.

En inhibant les récepteurs nicotiniques des neurones parasympathiques du noyau ambigu et donc en levant le « frein » parasympathique, la kétamine augmente le tonus sympathique ce qui peut aggraver les réactions de stress inadaptées.

2.2.4.2. Mécanismes d'action dépendants du glutamate et des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA)

C'est au niveau du récepteur NMDA que se situe l'essentiel de l'action pharmacologique de la kétamine (26). Elle inhibe les récepteurs du glutamate, bien plus puissamment que beaucoup d'autres médicaments d'anesthésie (halogénés, protoxyde d'azote, xénon).

Concernant les phénomènes de mémorisation et de régulation du système nerveux central, la kétamine agit de trois manières distinctes :

- Inhibition du récepteur NMDA avec une liaison particulière pour l'unité NR2B qui a un rôle dans la mémorisation de la douleur et la perception des émotions. Elle se fixe au site PCP à l'intérieur du canal et bloque le passage du calcium. Cette fixation est non compétitive du glutamate.
- Diminution de l'amplification de la réponse dans les phénomènes de stimulations répétées ou « *wind-up* ». Cette somation des stimuli favorise la sensibilisation du système nerveux central. Cette propriété explique l'efficacité de la kétamine dans les

problèmes de douleurs chroniques (33).

- Action de la transmission glutamatergique sur les phénomènes de plasticité synaptique et sur de nombreuses fonctions cérébrales majeures : mémorisation, fonctions motrices et sensorielles. Par exemple, la région CA1 de l'hippocampe permet de transformer la mémoire courte en mémoire longue en stockant les éléments mnésiques vers les zones corticales et en réalisant ce qu'on appelle une cartographie cognitive. L'inhibition expérimentale des canaux NMDA chez l'animal prévient la formation des cartes cognitives (34).

2.2.4.3. Deux nouveaux modèles de fonctionnement de la kétamine

Deux autres modèles de fonctionnement de la kétamine ont récemment été mis en évidence. En 2014, Alzbeta *et al.* ont testé sur un modèle murin soumis à un stress intense l'effet de l'administration précoce de kétamine (35). Dans cette étude, la kétamine n'a pas permis de diminuer l'incidence du modèle animal d'ESPT. Les auteurs ont cependant montré que l'administration de kétamine diminuait le taux de corticostéroïdes circulants. Or, de précédentes études montraient des taux de corticostéroïdes inférieurs chez les vétérans américains atteints d'ESPT en comparaison à des sujets sains et dans le modèle neurobiologique d'ESPT par excès de réactivité cérébrale, il y a un déficit en glucocorticoïdes (36). En 2015, Zhang *et al.* ont montré une diminution des manifestations types associées à l'ESPT chez des souris traitées par des doses répétées de kétamine (37). Ceci était corrélé à une stabilisation, au niveau de l'hippocampe, du taux de *Brain Derived Neurotrophic Factor*, neurotransmetteur intracellulaire impliqué dans les phénomènes de plasticité synaptique et la survie neuronale.

Au total, en considérant les phénomènes de stress cérébraux comme un incendie de neurotransmetteurs alors la kétamine, par son action modulatrice sur les récepteurs NMDA, jouerait le rôle d'extincteur. Dans l'hypothèse où l'ESPT serait principalement une pathologie de la mémoire alors l'action de la kétamine sur l'hippocampe et les circuits de mémorisation expliquerait son efficacité. A l'inverse, certains effets de la kétamine pourraient renforcer la libération des molécules du stress.

3. PATIENTS ET METHODES

3.1. Objectifs de l'étude

3.1.1. Objectif principal de l'étude

Etudier l'association entre l'administration de kétamine lors de la prise en charge initiale du blessé de guerre et la survenue d'un ESPT.

3.1.2. Objectif secondaire de l'étude

Mettre en évidence l'influence de l'administration de la kétamine sur la survenue d'un ESA.

3.2. Type d'étude

Etude observationnelle, rétrospective, sur une période de 3 ans, focalisée sur un seul théâtre d'opérations : « Afghanistan ».

3.3. Population de l'étude

Les critères d'inclusion étaient :

- Etre militaire français ;
- Avoir été engagé dans le cadre des opérations Pamir et/ou Epidote (interventions militaires françaises sur le théâtre afghan) ;
- Avoir été blessé par armes à feu, explosion et/ou dans un accident de transport militaire entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2012 ;
- Avoir survécu à sa blessure.

3.4. Sources de données analysées

La base de données du Dr Hoffmann a fourni l'ensemble des données de l'étude (38). Il s'agit

d'un registre comportant 780 items portant sur les caractéristiques socio-démographiques et lésionnelles, la prise en charge médicale lors des différentes étapes de la chaîne médicale du SSA et le devenir de 450 militaires français blessés par armes à feu, engins explosifs et/ou dans un accident de transport militaire en Afghanistan entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2012. Ce registre a été réalisé à partir de plusieurs sources de données médicales du SSA et du Ministère de la Défense. Les informations colligées dans un tableau Excel n'étaient incorporées dans la base de données qu'après recoupement des différentes sources d'information.

Les principales sources de données étaient :

- Dossiers « OPEX » :
 - Fiche Médicale de l'Avant : *document médical rempli dès la prise en charge préhospitalière (dite « à l'avant ») comportant le diagnostic lésionnel précis et les traitements effectués.*
 - Fiche de prise en charge du traumatisé grave en salle d'accueil des urgences vitales.
 - Registre Santé de l'Avant : *registre expérimental du Médecin en Chef Précloux portant sur la prise en charge préhospitalière.*
 - Fichier OPEX : *fichier informatique portant sur l'activité chirurgicale du SSA en opération.*
- Dossiers « MEDEVAC » :
 - Fichier MEDEVAC à l'avant et tactiques du bataillon d'hélicoptère (BATHELICO) de KaIA.
 - Fichier MEDEVAC à l'avant et tactiques du *Patient Evacuation Coordination Center* (PECC) de l'HMC KaIA.
 - Fichier STRAT AE du Centre Médical des Armées de la base aérienne de Villacoublay (BA107).
 - Fichier STRAT AE de l'État-Major Opérationnel (EMO) Santé.
- Dossiers médicaux informatisés (AMADEUS®) ou non des HIA : *comptes rendus des différents services ayant pris en charge le patient (chirurgie et comptes rendus opératoires, psychiatrie, médecine physique et de réadaptation).*
- Fiches de suivi des cellules d'aides aux blessés.
- Base de données informatisée du CESPAC concernant les fiches F5 : *troubles psychiques en relation avec un événement traumatisant.*
- Base de données informatisée du Service des Pensions : *base permettant*

d'identifier les patients percevant une pension militaire d'invalidité (PMI) pour un trouble psychique en relation avec un événement traumatisant, y compris les militaires ayant quitté le service.

3.5. Recueil de données

Une analyse de la littérature scientifique portant sur l'association ESPT et kétamine a été réalisée et a permis de sélectionner, parmi les 780 items de la base, les variables pertinentes à étudier :

- État de stress post-traumatique
- Etat de stress aigu
- Age
- Sexe
- Victime d'une explosion (variable « blast »)
- Présence d'au moins un mort au combat parmi les blessés : *killed in action* (KIA)
- Lésion crânienne (toute atteinte de la boîte crânienne du traumatisme crânien à la plaie par balle ou éclat)
- Amputation traumatique (perte d'un ou plusieurs membres)
- Score de Glasgow initial (score de 3 à 15, utilisé pour évaluer l'état de conscience des traumatisés)
- Médicaments administrés :
 - o Kétamine administrée en intraveineux
 - en préhospitalier (rôle 1)
 - à l'hôpital du théâtre d'opérations (rôle 3)
 - o Morphine :
 - sous-cutanée ou intraveineuse en préhospitalier (rôle 1)
 - intraveineuse à l'hôpital du théâtre d'opérations (rôle 3)
 - o Midazolam administré en intraveineux en préhospitalier ou à l'hôpital du théâtre (rôle 1 et 3)
- Score de gravité : *Injury Severity Score* (ISS), score anatomique de gravité
- Nombre d'opérations chirurgicales subies depuis l'hôpital KaIA jusqu'à l'hôpital métropolitain (rôle 4)
- Séquelles d'ordre physiques, esthétiques ou neurosensorielles (à l'exception des séquelles psychiques)

- Persistance de douleurs chroniques

3.6. Analyse statistique

L'ensemble des résultats a été synthétisé selon une méthode statistique descriptive : moyennes et écarts-types associés ou pourcentages, selon la nature continue ou dichotomique des données. Pour comparer les individus atteints d'ESPT et les autres (groupe contrôle), une variable dichotomique a été définie.

Dans un premier temps, une analyse univariée a été entreprise. Les variables quantitatives des groupes ESPT et contrôle ont été comparées par un test t de Student en cas de distribution normale ou un test des rangs de Mann-Whitney dans le cas contraire. Les variables qualitatives ont été comparées par un test du Chi². Comme une analyse multivariée avait été planifiée d'emblée, la correction de Bonferroni pour les comparaisons multiples n'a pas été appliquée.

Dans un second temps, les variables pour lesquelles la comparaison univariée fournissait une valeur de $p \leq 0,10$ étaient intégrées dans une analyse multivariée par régression logistique. La régression logistique permet d'incorporer dans une même analyse toutes les covariables susceptibles d'être liées à la survenue d'un ESPT et de déterminer lesquelles sont statistiquement liées de façon indépendante des autres à l'ESPT. Comme il est habituellement recommandé, plusieurs modèles explicatifs de régression logistique ont été testés :

- un modèle incorporant l'ensemble des covariables déterminées à l'analyse univariée ;
- un modèle de régression logistique dite "pas à pas" (en langue anglaise *stepwise*) selon une méthode descendante (en langue anglaise *backward*) dans laquelle les variables non significatives sont retirées du modèle au fur et à mesure de l'analyse.

L'analyse statistique a été effectuée au moyen du logiciel StatEL® (Ad Science).

3.7. Éthique et confidentialité des données

Les données recueillies lors de l'étude ont été traitées informatiquement, en conformité à la méthodologie de référence MR001, selon les exigences de la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL) (39). Par ailleurs, l'auteur principal ainsi que l'ensemble de ses collaborateurs, tenus au respect du secret professionnel médical, ont agi en sorte que les personnes concernées par cette étude ne puissent être identifiées par des tiers, selon les

principes exprimés dans les articles 43 et 44 du Code de déontologie médicale. Ainsi, dès l'inclusion d'un patient dans l'étude, toutes les données médicales relatives à ce dernier étaient anonymisées. À chaque patient étaient attribués un NIP et un code d'anonymisation de 6 lettres. Seul l'auteur principal connaissait la méthode d'anonymisation et donc réalisait cette étape. Il était également l'unique personne à posséder la fiche informatisée de concordance permettant de relier une donnée à un patient. Cette fiche se trouvait sur un support informatique différent de celui contenant les données principales et son accès était protégé par un mot de passe.

De la même manière, étant tenus au respect du secret professionnel du Ministère de la Défense, l'auteur principal ainsi que l'ensemble de ses collaborateurs sont habilités « Confidentiel Défense ». Les données classifiées, qui ont pu être utilisées dans le cadre de ce travail afin de mieux comprendre certaines situations stratégiques et tactiques et d'analyser le plus justement possible certaines prises en charge médico-chirurgicales, ne figurent pas dans le présent manuscrit et ne feront pas l'objet d'une communication ou d'une publication scientifique, quelle qu'en soit la forme.

4. RESULTATS

4.1. Description de la population

La base de données du Dr Hoffmann comptait 450 patients (38). 51 patients décédés au cours de leur prise en charge ont été exclus. Parmi les 399 dossiers restants, l'analyse a porté sur les 274 patients pour lesquels la variable principale : kétamine était renseignée.

Sur les 274 blessés, 98 (35,8 %) souffraient d'un ESPT. L'âge était connu pour 257 patients : 29 ± 6 ans dans le groupe contrôle et 30 ± 7 dans le groupe ESPT. Il y avait seulement 2 femmes parmi les 274 patients (0,7 %).

4.2. Résultats de l'analyse univariée

En dehors de l'ISS, du score de Glasgow et de l'âge qui sont des variables continues, les covariables ont été analysées sous la forme de variables booléennes (oui / non).

4.2.1. Administration de kétamine et ESPT

Les patients du groupe ESPT ont reçu 2,8 fois plus souvent de la kétamine ($n= 54/98$; 55 %) que les patients du groupe contrôle ($n= 35/176$; 20 %) ($p < 0,00001$).

Ce résultat est superposable que la kétamine soit reçue lors de la phase préhospitalière ou à l'hôpital (rôle 3) :

- Pour la phase préhospitalière : dans le groupe contrôle 14 patients sur 176 ont reçu de la kétamine contre 27 patients sur 98 dans le groupe ESPT, soit 4 fois plus ($p < 0,00001$) ;
- Pour la phase hospitalière : dans le groupe contrôle 26 patients sur 176 ont reçu de la kétamine contre 44 patients sur 98 dans le groupe ESPT, soit 3 fois plus ($p < 0,00001$).

4.2.2. Administration de kétamine et ESA

Dans le groupe ESA, 22 patients sur 49 (45 %) ont reçu de la kétamine contre 67 patients sur 225 (30 %) dans le groupe contrôle ($p < 0,04$).

4.2.3. Administration de kétamine et gravité initiale

Il y existe un lien significatif entre l'administration de kétamine et la gravité initiale mesurée par l'ISS. Les 89 blessés qui ont reçu de la kétamine avaient un ISS de $12,7 \pm 11,1$ contre un ISS de $2,9 \pm 1,6$ pour les 185 patients qui n'ont pas reçu de kétamine ($p < 0,00001$).

4.2.4. ESA et ESPT

41 patients sur 98 (42 %) dans le groupe ESPT ont vécu un ESA contre seulement 8 sur 176 (4,5 %) dans le groupe contrôle, soit 9 fois plus souvent ($p < 0,00001$, figure 2).

	Pas d'ESPT	ESPT	Total
Pas d'ESA	168	57	225
ESA	8	41	49
Total	176	98	274

Figure 2 - Analyse univariée état de stress aigu (ESA) versus état de stress post-traumatique (ESPT).

Ainsi l'existence d'un ESA prédit le développement d'un ESPT avec une sensibilité de seulement 42 %. Par contre, l'absence d'ESA a une spécificité de 95 % pour prédire l'absence ultérieure d'ESPT. La valeur prédictive positive de l'ESA pour l'apparition d'un ESPT est de 84 %, sa valeur prédictive négative est de 75 %.

La figure 3 présente l'ensemble des résultats de l'analyse univariée des 16 covariables analysées vis à vis de l'ESPT (colonne 1). Seuls l'âge et le GCS ne sont pas liés à la variable ESPT.

Analyse univariée	Contrôle (n,%)		ESPT (n,%)		Total	Risque Relatif	<i>p</i>
n	176		98		274		
État de Stress aigu	8	4,5	41	42	274	9,2	0,00001
Age	159	28,6	98	30,0	257		NS
<i>Injury Severity Score</i> (ISS)	176	4,3	98	9,5	274	2,2	0,00001
Blast	115	65	74	76	274	1,2	0,08
<i>Killed In Action</i> associé	22	13	21	21	274	1,7	0,05
Amputation traumatique	1	1	6	6	274	10,8	0,009
Traumatisme crânien	10	6	18	18	274	3,2	0,0009
GCS (préhospitalier)	176	14,9	87	14,7	263		NS
Midazolam (préhospitalier)	7	4	19	24	246	5,8	0,00001
Kétamine	35	20	54	55	274	2,8	0,00001
Kétamine (préhospitalier)	14	10	27	40	210	4,1	0,00001
Kétamine (rôle 3)	26	16	44	50	253	3,2	0,00001
Morphine	47	28	59	63	263	2,3	0,00001
Morphine sous-cutanée (préhospitalier)	15	11	21	34	204	3,2	0,00006
Morphine intraveineuse (préhospitalier)	21	14	37	51	223	3,6	0,00001
Morphine (rôle 3)	36	22	51	57	253	2,6	0,00001
Nombre total d'interventions chirurgicales	176	0,7	98	4,0	274	5,6	0,00001
Douleurs chroniques	33	19	46	47	274	2,5	0,00001
Séquelles	83	47	74	76	274	1,6	0,00001

Figure 3 - Analyse univariée des covariables en fonction de l'état de stress post-traumatique (ESPT).

4.3. Résultat de l'analyse multivariée

4.3.1. Résultat de l'analyse multivariée incluant l'ensemble des covariables

Tous les résultats significatifs en analyse univariée ($p < 0,1$) ont été introduits dans l'analyse multivariée en régression logistique. En analyse multivariée, les seules covariables liées de

façon indépendante à la survenue d'un ESPT sont l'existence initiale d'un ESA et d'un traumatisme crânien. En particulier, l'administration de kétamine n'est pas liée à l'ESPT en analyse multivariée (figure 4).

Variables	Estimateur	Ecart-Type	Wald	p <	Odds Ratio (OR)	Intervalle de confiance OR (95 %)
Constante	-2,558143	0,84872204	-3,01	0,003		
<i>Injury Severity Score</i>	0,0383824	0,26098649	0,15	0,88	1,04	[0,623 - 1,733]
Nombre total d'interventions chirurgicales	2,2830657	1,46243778	1,56	0,11	9,81	[0,5581 - 172,3]
État de Stress aigu	3,6593113	0,73059707	5,01	0,0000005	38,8	[9,275 - 162,6]
Blast	0,6528551	0,63164896	1,03	0,3	1,92	[0,557 - 6,625]
<i>Killed In Action</i> associé	-0,2578204	1,09471294	-0,24	0,8	0,77	[0,09041 - 6,605]
Traumatisme crânien	2,2230174	0,94545219	2,35	0,02	9,2	[1,448 - 58,91]
Amputation traumatique	2,6650669	308,986165	0,01	0,99	14,37	[0 - 1,4686]
Kétamine (préhospitalier)	-11,775929	412,944753	-0,03	0,98	0,00	[0 - 9999]
Kétamine (rôle 3)	8,3858602	607,970268	0,01	0,99	4384	[0 - 9999]
Kétamine (préhospitalier+ rôle 3)	4,1082310	608,236799	0,01	0,99	60,84	[0 - 9999]
Midazolam (préhospitalier)	-0,8767298	439,070841	0,00	0,99	0,42	[0 - 9999]
Morphine sous-cutanée (préhospitalier)	5,0443262	6,34494096	0,80	0,43	155,14	[0,0006]
Morphine intraveineuse (préhospitalier)	9,2151420	7,42327547	1,24	0,21	10048	[0,004]
Morphine (rôle 3)	-7,7635342	6,3824136	-1,22	0,22	0,00	[0 - 115,1]
Morphine (préhospitalier + rôle 3)	-7,7709043	7,24267577	-1,07	0,28	0,00	[0 - 616,8]
Douleurs chroniques	0,4888196	0,87280196	0,56	0,58	1,63	[0,2947 - 9,02]
Séquelles	-0,980093	0,63640193	-1,54	0,12	0,38	[0,1078 - 1,306]

Figure 4 - Analyse multivariée - Régression logistique incluant l'ensemble des covariables (n = 170)

L'estimateur est le coefficient affecté à chaque covariable dans l'équation du modèle de régression logistique. Le test de Wald est le test statistique qui donne la probabilité p. Un Odds ratio est considéré comme statistiquement significatif lorsque son intervalle de confiance à 95 % n'inclus pas la valeur 1. Un Odds Ratio positif définit un « facteur de risque » (38,8 pour l'état de stress aigu et 9,2 pour le traumatisme crânien).

4.3.2. Régression logistique incorporant tous les patients pour lesquels la variable « kétamine » était renseignée

L'inconvénient d'avoir incorporé toutes les covariables initiales est que ces 16 covariables n'étaient intégralement renseignées que pour 170 patients sur les 274 patients inclus. Par ailleurs, il n'est pas conseillé d'incorporer dans la même analyse en régression logistique des covariables très corrélées entre elles (dites alors colinéaires, ce qui est le cas en particulier de l'administration de kétamine en préhospitalier et au rôle 3). C'est la raison pour laquelle nous avons testé un second modèle dans lequel ont été incorporés tous les patients pour lesquels l'administration (sans distinguer le lieu d'administration) ou non de kétamine était formellement identifiée. Dans ce modèle, le nombre de patients pris en compte est alors de 274 (figure 5).

Variables	Estimateur	Ecart-Type	Wald	p <	Odds Ratio (OR)	Intervalle de confiance OR (95 %)
Constante	-2,0875868	0,36528772	-5,714910986	0,0000001		
<i>Injury Severity Score</i>	-0,0184404	0,03236382	-0,569784436	0,5688	0,98	[0,9214 - 1,046]
Nombre total d'interventions chirurgicales	0,21044357	0,09273942	2,269192145	0,02326	1,2	[1,029 - 1,48]
État de stress aigu	2,90646819	0,46430671	6,259802242	0,0000001	18	[7,363 - 45,44]
Blast	0,4498889	0,35109317	1,281394641	0,2001	1,6	[0,788 - 3,121]
<i>Killed In Action</i> associé	-0,062201	0,45702881	-0,136098633	0,8917	0,9	[0,3837 - 2,301]
Traumatisme crânien	1,11892573	0,53466073	2,092777098	0,03637	3	[1,074 - 8,731]
Amputation traumatique	-0,1646658	1,24150969	-0,132633506	0,8945	0,8	[0,07442 - 9,666]
Kétamine (préhospitalier + rôle 3)	0,89197199	0,45264586	1,97057359	0,048	2,4	[1,005 - 5,925]
Douleurs chroniques	0,2794926	0,44421592	0,62918187	0,5292	1,3	[0,5537 - 3,159]
Séquelles	-0,2001399	0,40440724	-0,494896803	0,6207	0,8	[0,3706 - 1,808]

Figure 5 - Analyse multivariée - Régression logistique incorporant tous les patients pour lesquels la variable « kétamine » était renseignée (n = 274)

L'équation de ce modèle était la suivante :

$\text{Etat de stress post-traumatique} = -2,1 + 0,21 * \text{Nombre total d'interventions chirurgicales} + 2,9 * \text{état de stress aigu} + 1,1 * \text{Traumatisme crânien} + 0,9 * \text{kétamine (préhospitalier + rôle 3)}.$

Dans ce modèle, deux covariables supplémentaires apparaissent indépendamment liée à la survenue d'un ESPT : le nombre total d'interventions subies (Odds Ratio = 1,2) et surtout la kétamine qui semblerait ici être un facteur de risque (Odds Ratio = 2,4). Ce dernier résultat est à la limite de la significativité statistique ($p = 0,048$), avec un intervalle de confiance très large et proche de 1.

4.3.3. Régression logistique selon la technique dite « pas à pas », variante « descendante »

Ce dernier modèle (figure 6) ne conserve plus que 2 variables indépendamment liées à l'ESPT : ESA (Odds Ratio = 16, $p < 0,0000001$) et le nombre total d'interventions chirurgicales (Odds Ratio = 1,4, $p < 0,00001$).

Variables	Estimateur	Ecart-Type	Wald	$p <$	Odds Ratio (OR)	Intervalle de confiance OR (95 %)
Constante	-1,7176694	0,20866879	-8,2315589	0,0000001		
État de stress aigu	2,80593616	0,47250861	5,93838106	0,0000001	16,5425552	[6,552 - 41,76]
Nombre total d'interventions chirurgicales	0,32908787	0,07327601	4,49107231	0,0000071	1,38969996	[1,204 - 1,604]

Figure 6 - Analyse multivariée - Régression logistique selon la technique dite « pas à pas », variante « descendante »

4.3.4. Recherche d'un lien entre administration de kétamine et survenue d'un ESA

Nous avons suivi la même démarche que précédemment en considérant cette fois-ci l'ESA comme variable principale. L'analyse en régression logistique avec l'ESA comme critère de jugement principal ne montre aucun lien significatif entre l'administration de kétamine (préhospitalier et rôle 3) et la survenue d'un ESA (figure 7).

Variables	Estimateur	Ecart-Type	Wald	p <	Odds Ratio (OR)	Intervalle de confiance OR (95 %)
Constante	-4,137581	0,65597176	-6,3075597	0,0000001		
<i>Injury Severity Score</i>	0,000637	0,04395791	0,01449104	0,9884	1,0006372	[0,918 - 1,091]
<i>Killed In Action</i> associé	1,49029829	0,85721831	1,7385283	0,08212	4,43841926	[0,8271 - 23,82]
Amputation	1,24088278	1,23112065	1,00792946	0,3135	3,45866534	[0,3097 - 38,62]
Kétamine (préhospitalier+rôle3)	-0,5170589	1,1535665	-0,4482263	0,654	0,5962717	[0,06216 - 5,72]
Midazolam (préhospitalier)	0,09576981	1,10789997	0,08644265	0,9311	1,1005057	[0,1255 - 9,652]
Morphine intraveineuse (préhospitalier)	-0,3455679	1,01610423	-0,340091	0,7338	0,7078183	[0,09661 - 5,186]
Douleurs chroniques	-1,5334989	0,8402133	-1,8251305	0,06798	0,21577935	[0,04157 - 1,12]
Séquelles	1,27135515	0,65456497	1,94229025	0,0521	3,56568133	[0,9885 - 12,86]
Etat de stress post-traumatique	3,57930564	0,68187712	5,24919454	0,0000002	35,8486403	[9,42 - 136,4]

Figure 7 - Analyse multivariée - Régression logistique avec l'état de stress aigu comme critère de jugement principal

5. DISCUSSION

Dans notre étude, en analyse multivariée, l'administration de kétamine à la phase initiale de la prise en charge du blessé de guerre ne protège pas contre le développement d'un ESPT. En revanche, elle n'apparaît pas être un facteur de risque ni d'ESA ni d'ESPT.

5.1. La kétamine prévient-elle l'ESPT ?

L'étude rétrospective de l'*United States Army Institute of Surgical Research (USAISR)*, menée en 2008 sur 147 militaires américains hospitalisés dans un centre de traitement des brûlés, montrait que la kétamine jouait un rôle protecteur contre la survenue d'ESPT (1). En 2014, McGhee *et al.* (même équipe que la précédente étude) ont repris la même méthodologie sur un échantillon plus large de 299 patients mais n'ont pas retrouvé d'effet protecteur de la kétamine (40). La kétamine ne pouvait pas non plus être considérée comme étant un facteur de risque de survenue d'un ESPT. L'analyse statistique univariée de nos résultats montrait une fréquence plus importante d'ESPT chez les patients ayant reçu de la kétamine après l'événement traumatisant. On remarque cependant que la gravité du blessé, mesurée par le score ISS, était beaucoup plus importante en cas d'administration de kétamine. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que plus un patient est grave, plus il est potentiellement douloureux et/ou hémodynamiquement instable et donc plus il aura plus de chance de recevoir de la kétamine comme analgésique ou pour une intubation en urgence. Il y a donc là un facteur de confusion dans la relation entre kétamine et l'ESPT. Les deux études de l'USAISR Burn Center montraient que le score ISS était lié à une administration plus importante de kétamine (1,44), ce qui confirme notre hypothèse. Par ailleurs, la gravité était également associée à la survenue d'un ESPT (figure 3).

Dans notre analyse statistique multivariée, qui prenait en compte l'ensemble des covariables, la kétamine n'était, en effet, plus associée à la survenue d'un ESPT (figure 4). Lorsqu'on ne prend en compte qu'un nombre réduit de variables afin d'exclure le risque lié à la colinéarité (administration de la kétamine en préhospitalier et au rôle 3 étant considérée comme une seule variable), on observe un lien indépendant entre l'administration de kétamine et la survenue d'un ESPT. L'Odds Ratio était alors égal à 2,4 ce qui en fait un facteur de risque. Ce dernier résultat doit cependant être considéré avec précaution car la significativité statistique était limite, très proche de 0,05, avec un intervalle de confiance [1,005 - 5,9] large et très proche de

la limite de 1. L'analyse en régression logistique dite *stepwise / backward* exclut au fur et à mesure les variables explicatives (covariables) non liées de façon indépendante à la variable. Toutes les variables sont introduites d'emblée dans l'analyse puis à chaque pas une variable non significative est éliminée. De cette façon il ne reste à la fin de l'analyse que les covariables liées à la variable expliquée (41). Dans ce modèle analytique, la kétamine n'était plus comme un facteur indépendamment lié à la survenue de l'ESPT.

5.2. ESA et kétamine

Dans notre étude, l'administration de kétamine n'était pas un facteur de risque d'ESA. Les effets psychodysléptiques qui ont marqué le patient de notre introduction auraient pu nous faire croire le contraire, comme cela a déjà été rapporté dans la littérature (42). En 2008, Schöenberg *et al.* rapportaient une plus grande incidence de dissociation péri-traumatique 3 jours après un accident chez les patients ayant reçu de la kétamine par rapport à ceux ayant reçu de la morphine ou ceux n'ayant pas reçu d'antalgiques (43). Il existe dans cette étude un biais de confusion net, entre ce qui relève de l'anesthésie dite dissociative (propre à la kétamine) et l'ESA à proprement parler. Conformément à nos résultats, Zarate *et al.* ont montré en 2013 que la kétamine n'aggravait pas les ESA (44).

5.3. ESPT et influence des autres covariables

5.3.1. Gravité, nombre d'interventions chirurgicales et séquelles

Initialement, le fait que la survenue d'un ESPT soit associée à la gravité des patients ne nous paraissait évident, les blessures les plus sévères rapprochant le patient d'une expérience de mort imminente favorisant la survenue d'un ESPT. Or, les résultats de notre étude qui concordent avec les données de la littérature scientifique nous ont prouvé le contraire (45,46) : un blessé initialement plus grave ne présente pas plus de risque de survenue d'un ESPT. L'approche psychodynamique nous enseigne que le pouvoir d'une scène atroce de générer un traumatisme psychique est lié au vécu singulier de cette scène. Faire intervenir la singularité du patient dans une étude est extrêmement complexe. Dans une étude prospective, nous pourrions affiner la sélection des patients en nous intéressant à leur histoire personnelle, leurs antécédents psychiatriques, leur personnalité et leurs facteurs de résiliences.

Un autre résultat intéressant de notre étude est que le nombre d'interventions chirurgicales est un facteur de risque indépendant d'ESPT, de manière indépendante et dans deux des modèles de régression logistique. Ce nombre d'interventions chirurgicales, qui comprend en compte toutes les interventions chirurgicales du patient depuis sa prise en charge à l'avant en Afghanistan jusqu'à la fin de son hospitalisation en France, est potentiellement le reflet d'une autre forme de gravité qui serait plus traumatisante sur le plan psychique. Cette longueur de la prise en charge suppose des atteintes multiples et des délabrements importants avec la nécessité de reprises chirurgicales, de greffes et davantage de risque d'infections. Elle suppose des temps d'hospitalisation plus longs et perturbe la relation du patient avec son propre corps, ce qui est peut-être un frein à la résilience. Dans l'étude de l'USAIRS, cette variable avait été étudiée mais n'était pas un facteur de risque d'ESPT (44). Il est probable que ce soit le recul de plusieurs années que nous avons dans notre étude qui ait permis de mettre en évidence cette différence. Dans la littérature, plusieurs études se sont intéressées aux ESPT secondaires à des chirurgies lourdes et à des séjours en réanimation (47,48).

Dans l'étude de *Lagarde et al.*, la persistance de douleurs chroniques était un facteur de risque de survenue d'un ESPT (51). Notre étude n'a pas mis en évidence un tel risque. Le contrôle de la douleur à la phase aiguë du traumatisme est mal évalué et serait une donnée intéressante à étudier dans une étude prospective où l'évaluation de la douleur avant et après antalgique serait scrupuleusement notifiée. Nous avons également étudié l'impact des séquelles physiques, fonctionnelles et sensorielles sur la survenue d'un ESPT mais elles n'apparaissent pas non plus, dans notre étude, comme étant un facteur de risque d'ESPT.

Holbrook et al. ont montré une association entre le fait d'avoir été amputé et la survenue d'un ESPT, sans confirmer que cette association était indépendante des autres variables (31). Dans notre analyse univariée, il y avait davantage d'amputations dans le groupe ESPT mais cette association n'était pas retrouvée en analyse multivariée.

Contrairement à notre préjugé initial, la survenue d'un ESPT n'est donc pas associée aux lésions physiques, ni en terme de gravité qu'en terme de séquelles. Le résultat portant sur l'association entre le nombre d'interventions chirurgicales et la survenue d'un ESPT est en soi contradictoire et pourrait être le reflet du caractère éprouvant des soins chroniques. Cela corrobore, une fois de plus, la théorie psychodynamique du traumatisme psychique comme un vécu singulier. Il est toutefois possible que le fait d'exprimer la plupart des covariables (séquelles, douleurs, amputations) de façon booléenne ait entraîné une diminution de la puissance statistique, expliquant la différence de résultats avec la variable « nombre d'interventions chirurgicales » qui est une variable numérique continue, c'est à dire sans perte d'information.

5.3.2. Contexte de la blessure : KIA, explosion

Le vécu direct de la mort d'un camarade est souvent relaté par les patients présentant un ESPT. L'identification à leur frère d'armes est très forte, leur faisant alors prendre conscience du destin auquel ils ont échappé. La scène en elle-même peut être atroce : membres arrachés, éventration, corps carbonisés ou en état de décomposition avancé, etc. Une donnée originale de notre étude est d'avoir recensé si, au cours de l'action qui avait blessé notre patient, un camarade était décédé à l'avant. Cette donnée est aussi un moyen détourné de se rendre compte de la violence de l'action de combat. Néanmoins, nous n'avons pu mettre en évidence qu'il s'agissait d'un facteur de risque indépendant.

Holbrook *et al.* se sont intéressés aux mécanismes lésionnels (explosion balles, éclats) mais ils n'ont pas mis en évidence d'associer entre le mécanisme lésionnel et la survenue d'un ESPT (31). Même si les mécanismes lésionnels sont précisés dans notre base de données brute, nous avons fait le choix de ne retenir que la variable « blast » pour l'analyse multivariée. Ce choix faisait référence à l'ancien « syndrome du vent du boulet » et à d'hypothétiques lésions cérébrales par commotion. Notre étude ne met pas en évidence d'association significative entre le blast et la survenue d'un ESPT.

5.3.3. Traumatisme crânien et ESPT

Même si les lésions de blast n'apparaissent pas comme un facteur de risque d'ESPT, l'hypothèse selon laquelle les troubles psychiques post-traumatiques pourraient être secondaires à une lésion cérébrale reste valable encore un siècle après les premières descriptions d'« obusite » et les dissections cérébrales à la recherche de preuves anatomopathologiques. Plusieurs études récentes ont montré que les traumatismes crâniens légers (*mild traumatic brain injury*, mTBI) étaient associés à la survenue d'un ESPT et à leur gravité (49,50). D'ailleurs, la question de savoir si les syndromes post-commotionnels et leurs cortèges de syndromes psychiatriques (irritabilité, troubles de l'humeur et du sommeil, anxiété) n'étaient, en fait, pas des ESPT sous diagnostiqués persiste à ce jour (51,52). Dans leur étude sur la morphine, Holbrook *et al.* n'avaient pas montré d'association entre ESPT et mTBI. En revanche, notre étude montre une association en analyse multivariée entre le fait d'avoir eu un traumatisme crânien et la survenue d'un ESPT. Lors du recueil de données, cette variable avait été cotée « oui » lorsque la description des lésions indiquait un traumatisme du crâne. Nous pouvons considérer ces traumatismes crâniens comme légers car les états de conscience

associés à ces traumatismes étaient normaux ou peu altérés (scores selon l'échelle de coma de Glasgow supérieurs ou égaux à 14/15).

5.3.4. ESA et ESPT

A priori, il pourrait sembler évident que manifester des symptômes de stress immédiatement après le traumatisme serait un facteur de risque important de développer un ESPT à distance. Néanmoins, cette association n'est pas systématique retrouvée et plusieurs études ont montré que l'ESA n'était pas un bon facteur prédictif d'ESPT et que la présence de symptômes péri-traumatiques était plus pertinente (53,54).

Les résultats de notre étude diffèrent des études réalisées dans une population civile puisque l'ESA est un facteur de risque fortement significatif de survenue d'un ESPT, avec un odds ratio entre 16 et 38 selon le modèle de régression logistique utilisé. Cette différence pourrait être expliquée par le caractère propre des traumatismes psychiques de guerre. Au cours des engagements opérationnels, l'exposition à des situations potentiellement traumatisantes est plus fréquente et dure plus longtemps, contrairement à un attentat en milieu civil où le traumatisme est bref et unique avec une évacuation plus rapide en dehors de la zone de stress.

5.3.5. Les autres traitements médicamenteux : morphine et midazolam

La conclusion principale de Holbrook *et al.* était que la morphine administrée à la phase précoce de la prise en charge était un facteur protecteur d'ESPT (31). Or, notre étude n'a pas permis de mettre en évidence cet effet de la morphine. Pourtant, le design et la méthodologie de cette étude étaient similaires à la nôtre, avec un suivi des patients pendant les 2 premières années suivant la blessure. La seule différence notable était que les auteurs n'avaient ajusté leurs données que sur les benzodiazépines, et pas sur les autres analgésiques comme la kétamine. Dans l'armée française, les benzodiazépines ne sont plus utilisées pour traiter les troubles psychiques post-traumatiques, plusieurs études ayant montré un effet délétère avec un possible enkystement du trouble (54).

A la phase aiguë, l'utilisation de midazolam ne procède pas de la même indication et sert à optimiser la sédation du patient intubé et ventilé. Le midazolam est très souvent prescrit en association avec la kétamine, notamment pour les traumatisés et/ou brûlés graves. Dans notre étude, le midazolam n'est ni un facteur protecteur ni un facteur de risque d'ESPT, ce qui est également retrouvé dans l'étude de Holbrook *et al.* (31). McGhee *et al.* n'avaient pas non plus

retrouvé d'association entre l'administration de midazolam et la survenue d'un ESPT (55). Cependant, notre effectif de 26 patients ayant reçu ce médicament est trop faible pour considérer ces résultats comme valables et pertinents. D'autres études avec des effectifs plus importants sont donc nécessaires.

5.4. Limites de l'étude

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif qui, même en cas d'association statistique forte, ne permet pas d'établir de relation de causalité. De plus, en raison de l'absence de registre français des blessés en opérations, prospectif, centralisé et informatisé, le recueil des différentes données par le Dr Hoffmann a été très long et compliqué. Même si cela constitue indéniablement une des limites de l'étude, la multiplicité des sources utilisées a permis de croiser les données et de les vérifier. Une autre limite liée au caractère rétrospectif de l'étude concerne les données manquantes. Sur les 399 patients éligibles, la variable « kétamine » n'était connue que pour 274 patients (69 %). Cet effectif reste, toutefois, largement comparable à celui des études américaines. Il est important de souligner que l'utilisation des bases de données du Service des pensions et des cellules d'aides aux blessés des différentes armées a permis d'éviter les perdus de vue. Ces organismes suivent au long cours les blessés, notamment dans la période charnière où ils peuvent être réformés ou amenés à quitter volontairement le service.

Même si, en principe, les militaires déclarés aptes à partir en mission ne présentent pas de troubles mentaux, l'absence d'informations concernant le terrain psychologique du patient et la prise en charge psychiatrique constitue une limite supplémentaire de notre étude. Le patient a-t-il bénéficié d'une prise en charge psychologique et/ou psychiatrique ? A-t-il reçu de la loxapine ? Un antidépresseur ? Des benzodiazépines ? La prise en charge médicamenteuse des troubles psychiques post-traumatiques est cependant bien standardisée dans le SSA.

Les limites de notre base de données nous ont conduit à étudier les variables sous forme de variables dichotomiques. Cela a tendance à lisser les nuances en forçant les données dans une colonne ou l'autre, particulièrement pour la kétamine dont les effets dépendent entièrement de la dose administrée (posologies analgésiques de 0,15 à 0,3 mg/kg, anesthésiques 1 à 3 mg/kg et dans la crise suicidaire 0,5 mg/kg) (32). Il aurait ainsi été plus pertinent de disposer de cette variable sous forme numérique mais le nombre de données disponibles aurait été encore plus limité.

Une dernière limite de notre étude tient à la nature même des effets neuropsychiques de la

kétamine, dont l'efficacité est rapide mais limitée dans le temps (de quelques heures à quelques jours) (37). Nos données ne nous permettaient pas de savoir si les patients présentant un trouble psychique post-traumatique s'étaient améliorés après les interventions chirurgicales. De nombreuses interactions médicamenteuses qui pourraient nuire aux effets antidépresseurs de la kétamine sont rapportées dans la littérature (37). Nous ne disposons pas de ces données.

Nous venons de le voir les limites de notre étude sont nombreuses. Malgré cela, le nombre d'ESPT diagnostiqués semble fiable puisque le diagnostic a été porté par un psychiatre avec un recul de 2 ans par rapport au dernier patient inclus. Le pic de survenue d'un ESPT se situe entre 3 et 6 mois (12). Il s'agit donc d'un point fort de ce travail comparativement à l'étude de Zeng *et al.* dans laquelle le diagnostic d'ESPT était porté à 1 mois du traumatisme, en fonction du score obtenu à partir de l'échelle PCL-S qui n'est qu'une aide au diagnostic et au dépistage.

5.5. Axe de recherche clinique

Les résultats de cette étude et les données de la littérature tendent à montrer que la kétamine n'a pas d'effet protecteur sur la survenue d'un ESPT. Son efficacité dans le traitement de la crise suicidaire et les dépressions résistantes fait qu'elle pourrait être bénéfique dans le traitement des ESPT chroniques (56). Il serait intéressant de mener une étude clinique randomisée comparant un groupe « kétamine +/- midazolam » à un groupe « morphine +/- midazolam » administrés à nos blessés en opérations extérieures.

Une fois de plus, un registre français de traumatisés en opérations, prospectif et informatisé, apparaît indispensable afin de pouvoir collecter facilement des données fiables sur les blessés en opérations et se donner réellement les moyens d'évaluer les effets de notre prise en charge tout au long de la chaîne médicale. L'enjeu est ici majeur.

6. CONCLUSION

Cette étude ne montre pas d'association entre l'administration de kétamine et la survenue d'un ESPT. La kétamine n'apparaît ni comme un facteur de risque ni comme un facteur protecteur de survenue d'un ESA et/ou d'un ESPT.

Ces résultats sont conformes aux données de la littérature scientifique. Cependant, il n'existe que des études rétrospectives et aucun essai randomisé.

Dans notre pratique médicale à l'avant, les propriétés de la kétamine en font un analgésique et un anesthésique de premier choix en situation d'urgence et/ou dégradée. Des études prospectives doivent être menées pour préciser son impact sur les troubles psychiques post-traumatiques, à court, moyen et long termes, notamment dans le traitement d'urgence des ESA sévères et dans les formes chroniques d'ESPT.

7. ANNEXE 1 : Echelle *Post-traumatic stress disorder Check-List Scale (PCL-S)*

ITEMS	Pas du tout	Un peu	Parfois	Souvent	Très souvent
1. Etre perturbé(e) par des souvenirs, des pensées ou des images en relation avec cet épisode stressant.	1	2	3	4	5
2. Etre perturbé(e) par des rêves répétés en relation avec cet évènement.	1	2	3	4	5
3. Brusquement agir ou sentir comme si l'épisode stressant se reproduisait (comme si vous étiez en train de le revivre).	1	2	3	4	5
4. Se sentir très bouleversé(e) lorsque quelque chose vous rappelle l'épisode stressant.	1	2	3	4	5
5. Avoir des réactions physiques, par exemple, battements de cœur, difficultés à respirer, sueurs lorsque quelque chose vous a rappelé l'épisode stressant	1	2	3	4	5
6. Eviter de penser ou de parler de votre épisode stressant ou éviter des sentiments qui sont en relation avec lui.	1	2	3	4	5
7. Eviter des activités ou des situations parce qu'elles vous rappellent votre épisode stressant.	1	2	3	4	5
8. Avoir des difficultés à se souvenir de parties importantes de l'expérience stressante.	1	2	3	4	5
9. Perte d'intérêt dans des activités qui habituellement vous faisaient plaisir.	1	2	3	4	5
10. Se sentir distant ou coupé(e) des autres personnes.	1	2	3	4	5
11. Se sentir émotionnellement anesthésié(e) ou être incapable d'avoir des sentiments d'amour pour ceux qui sont proches de vous.	1	2	3	4	5
12. Se sentir comme si votre avenir était en quelque sorte raccourci.	1	2	3	4	5
13. Avoir des difficultés pour vous endormir ou rester endormi(e).	1	2	3	4	5
14. Se sentir irritable ou avoir des bouffées de colère.	1	2	3	4	5
15. Avoir des difficultés à vous concentrer.	1	2	3	4	5
16. Etre en état de super-alarme, sur la défensive, ou sur vos gardes.	1	2	3	4	5
17. Se sentir énervé(e) ou sursauter facilement.	1	2	3	4	5

In: PCL-S for DSM-IV (11/1/94 Weathers, Litz, Huska, & Keane-National Center for Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD)-Behavioral Traduction J. Cottraux.

9. BIBLIOGRAPHIE

1. McGhee LL, Maani CV, Garza TH, Gaylord KM, Black IH. The correlation between ketamine and posttraumatic stress disorder in burned service members. *J Trauma* 2008; 64:195-9.
2. Crocq L. Les traumatismes psychiques de guerre. Edition Odile Jacob 1999. 432p.
3. Colas MD. Ceux de 1915 : la guerre des nerfs. *Le Casoar* 2015; 37-39.
4. Colas MD. *Le Visage des hommes 1914-2014*. Lavauzelle 2014. 245p.
5. Hoge CW, Auchterlonie JL, Milliken CS. Mental health problems, use of mental health services, and attrition from military service after returning from deployment to Iraq or Afghanistan. *JAMA* 2006; 295:1023-32.
6. Troubles psychiques en relation avec un événement traumatisant : résultats de la surveillance épidémiologie des armées 2012-2014. *CESPA* 2015
7. Plan d'action : Troubles psychiques post-traumatiques dans les forces armées 2013-2015. N°517996/DEF/DCSSA/PC/CN.SMPA. 20 décembre 2013.
8. Lebigot F, Colas MD. Reconnaissance et réparation des blessures psychiques de guerre. *Stress et Trauma* 2004; 4:103-111.
9. Freud S. *Au-delà du principe de plaisir*. Première édition 1920. 160p.
10. Colas MD, Lahutte B, Vautier V. Partie 4 - Hospitalisation et traitement définitif. Chapitre 6 - Troubles psychiques post-traumatiques : précocité et continuité des soins. In *Le Blessé de Guerre*. Stéphane Mérat, editor. Arnette, Paris 2014. 593p.
11. Renard MD. *Fonction de la blessure physique et facteur de protection contre les psycho-traumatismes : études cliniques de militaires revenus d'Afghanistan*. Diplôme Universitaire de Psycho-traumatologie 2010.
12. Paul F, Pommier de Santi V, Marimoutou C, Deparis X. Validation de l'échelle PCLS et d'un auto-questionnaire court dans le cadre du dépistage des États de Stress Post-traumatiques chez les militaires de retour de mission. 12^{ème} Journée de Pierre Deniker, Edition Elsevier Masson, Paris 2013.
13. Baron A. *Le psycho-traumatisme : abords théoriques*. Tempête Xynthia, étude sur les sinistrés de La Faute-sur-Mer deux après. Thèse de médecine Université de Poitiers 2012. 115p.
14. Verdonk C. *État de santé et adaptation au stress de militaires du Groupe d'Intervention de la Gendarmerie Nationale*. Thèse de médecine Université Paris XI 2013.
15. Canini F, Trousselard M, Andruetan Y. Mécanismes neurobiologiques des états de stress. *Médecine et Armées* 2011; 39(2):129-32.

16. Southwick SM, Paige S, Morgan CA, Bremner JD, Krystal JH, Charney DS. Neurotransmitter alterations in PTSD: catecholamines and serotonin. *Semin Clin Neuropsychiatr* 1999; 4(4):242-8.
17. Brimes P, Escande M, Gourdy P, Scmitt L. Facteurs biologiques du stress post-traumatiques : aspects neuroendocriniens. *L'encéphale* 2000; 16:55-61.
18. Colas MD, Lahutte B. Le stress au sein de la population militaire : du stress opérationnel à l'état de stress post-traumatique. *Médecine et Armées* 2009; 5:399-410.
19. Guina J, Rossetter SR, De Rhodes BJ, Nahhas RW, Welton RS. Benzodiazepines for PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Psychiatr Pract* 2015; 281-303.
20. de Montleau F, Calteau M, Trousselard M. Protocole de recherche : efficacité de la loxapine dans l'état de stress aigu. DCSSA n°2012RC09 CPP Ile-de-France VI. 8 juillet 2012.
21. Calteau M, Trousselard M. Loxapine et état de stress aigu : du terrain à la recherche clinique. 12^{ème} Journée de Pierre Deniker, Edition Elsevier Masson, Paris 2013.
22. Rousseau PF, Clervoy P. Prazosine et phénomènes intrusif dans les états de stress post-traumatiques. 12^{ème} Journée de Pierre Deniker, Edition Elsevier Masson, Paris 2013.
23. Mion G. Kétamine. Seconde édition. Arnette, Paris 2012. 280p.
24. Dubecq C, Journaux L, Samy J, Aigle L. Partie 1 - Ramassage. Chapitre 9 - Analgésie et antalgie du blessé de guerre au rôle 1. In *Le Blessé de Guerre*. Stéphane Mérat, editor. Arnette, Paris 2014. 593p.
25. Sofía RD, Harakal JJ. Evaluation of ketamine HCl for anti-depressant activity. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1975; 214(1):68-74.
26. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47:351-4.
27. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63:856-64.
28. Zarate CA, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, et al. Replication of Ketamine's Antidepressant Efficacy in Bipolar Depression: A Randomized Controlled Add-on Trial *Biol Psychiatry* 2012; 71(11):939-46.
29. Murrough JW, Soleimani L, DeWilde KE. Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial. *Psychol Med* 2015; 12:1-10.
30. De Maricourt P, Jay T, Goncalvès P, Lôo H, Gaillard R. Effet antidépresseur de la kétamine : revue de la littérature sur les mécanismes d'action de la kétamine. *L'encéphale* 2014; 40:48-55.

31. Holbrook TL, Michael R, Judy L, Quinn K, Dougherty AL. Morphine Use after Combat Injury in Iraq and Post-Traumatic Stress Disorder. *N Engl J Med* 2010; 362:110-7.
32. McLaughlin T, Blum K, Oscar-Berman M, Febo M, Agan G, Fratantonio JL, et al. Putative dopamine agonist (KB220Z) attenuates lucid nightmares in PTSD patients: role of enhanced brain reward functional connectivity and homeostasis redeeming joy. *J Behav Addict* 2015; 4(2):106-15.
33. De Maricourt P, Jay T, Goncalvès P, Lôo H, Gaillard R. Effet antidépresseur de la kétamine : revue de la littérature sur l'utilisation de la kétamine dans la dépression. *L'encéphale* 2014; 40:15-23.
34. Kentros C, Hargreaves E, Hawkins RD, Kandel ER, Shapiro M, Muller RV. Abolition of long term stability of new hippocampal place cell maps by NMDA receptor blockade. *Science* 1998; 280:2121-6.
35. Alzbeta JW, Hagit C, Zeev K, Avi K, Oren P, Joseph Z. Immediate ketamine treatment does not prevent posttraumatic stress responses in an animal model for PTSD. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24:469-79.
36. Schelling G. Effects of stress hormones on traumatic memory formation and the development of posttraumatic stress disorder in critically ill patients. *Neurobiol Learn Mem* 2002; 78:596-609.
37. Zhang LM, Zhou WW, Ji YJ, Li Y, Zhao N, Chen HX, et al. Anxiolytic effects of ketamine in animal models of posttraumatic stress disorder. *Psychopharmacology* 2015; 232(4):663-72.
38. Hoffmann C. Blessés de guerre français en Afghanistan : de la blessure à la réinsertion. Etude épidémiologique rétrospective d'une cohorte de 450 patients de 2010 à 2012. Année 2014 n° 2014PA06S081. 296p.
39. Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Méthodologie de référence MR-001 pour les traitements de données personnelles opérés dans le cadre des recherches biomédicales. Oct 2010.
40. Mcghee LL, Maani CV, Garza Th. The intraoperative administration of ketamine to burned U.S. service members does not increase the incidence of post-traumatic stress disorder. *Mil Med* 2014; 179:41-6.
41. Mion G, Hérault S, Libert N, Journois D. Eléments indispensables de statistiques médicales opus 5 : analyses multivariés – régression multiple - régression logistique – ACP. *Urgence pratique* 2010; 102:29-37.
42. Mion G. Ketamine and symptoms of acute stress disorder. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012; 31:735.

43. Schönenberg M, Reichwald U, Domes G, Badke A, Hautzinger M. Ketamine aggravates symptoms of acute stress disorder in a naturalistic sample of accident victims. *J Psychopharmacol* 2008; 22(5):493-7.
44. Zeng MC, Niciu MJ, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, Mathews DC, Richards EM, et al. Acute stress symptoms do not worsen in posttraumatic stress disorder and abuse with a single subanesthetic dose of ketamine. *Biol Psychiatry* 2013 ; 73(12):37-8.
45. Quale AJ, Schanke AK, Froslic KF. Severity of injury does not have any impact on posttraumatic stress symptoms in severely injured patients. *Injury* 2009; 40(5):498-505.
46. Gouweloos J, Postma IL, Te Brake H. The risk of PTSD and depression after an airplane crash and its potential association with physical injury: A longitudinal study. *Injury* 2015 Jul 13. pii: S0020-1383(15)00416-7. doi: 10.1016/j.injury.2015.07.005.
47. Jeantieu M, Gaillat F, Antonini F, Azoulay E, Martin C, Thomas P, Leone M. Postoperative pain and subsequent PTSD-related symptoms in patients undergoing lung resection for suspected cancer . *J Thorac Oncol* 2014; 9(3):362-9.
48. Le Guennec L, Brisset M, Viala K, Essardy F, Maisonobe T, Rohaut B, et al. Post-traumatic stress symptoms in Guillain-Barré syndrome patients after prolonged mechanical ventilation in ICU: a preliminary report . *J Peripher Nerv Syst* 2014 ; 19(3):218-23.
49. De Palma RG. Combat TBI: History, Epidemiology, and Injury Modes. editor *Brain Neurotrauma: Molecular, Neuropsychological, and Rehabilitation Aspects*. Boca Raton (FL): CRC Press; 2015. Chapter 2.
50. Elder GA, Dorr NP, De Gasperi R, Gama Sosa MA, Shaughness MC, Maudlin-Jeronimo E, et al. Blast exposure induces post-traumatic stress disorder-related traits in a rat model of mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2012; 29(16):2564-75.
51. Lagarde E, Salmi LR, Holm LW, Contrand B, Masson F, Ribéreau-Gayon R, et al. Association of symptoms following mild traumatic brain injury with posttraumatic stress disorder vs. postconcussion syndrome. *JAMA Psychiatry* 2014; 71(9):1032-40.
52. Wilk JE, Herrell RK, Wynn GH, Riviere LA, Hoge CW. Mild traumatic brain injury (concussion), posttraumatic stress disorder, and depression in U.S. soldiers involved in combat deployments: association with postdeployment symptoms. *Psychosom Med* 2012;74:249-57.
53. Gil S, Weinberg M, Shamai M, Ron P, Harel H, Or-Chen K. Risk Factors for DSM-5 Posttraumatic Stress Symptoms (PTSS) Among Israeli Civilians During the 2014 Israel-Hamas War. *Psychol Trauma* 2015 Jul 27 [Epub ahead of print].
54. Guina J, Rossetter SR, De Rhodes BJ, Nahhas RW, Welton RS. Benzodiazepines for PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Psychiatr Pract* 2015; 21:281-303.

55. McGhee LL, Maani CV, Garza TH, De Socio PA, Gaylord KM, Black IH. The relationship of intravenous midazolam and posttraumatic stress disorder development in burned soldiers. *J Trauma* 2009; 66:186-90.
56. Feder A, Parides MK, Murrrough JW, Perez AM, Morgan JE, Saxena S, et al. Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder : a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2014; 71(6):681-8.

10. RESUME EN FRANCAIS

Contexte : Soigner les soldats souffrant de stress post-traumatique est une des priorités du Service de Santé des Armées. Ce trouble psychique, dont le symptôme-clé est la réviviscence d'un événement traumatisant sous la forme de cauchemars et de flash-backs, pourrait affecter jusqu'à 40 % des blessés en opération. La kétamine est un antagoniste du récepteur NMDA très utilisé en médecine de guerre pour ses puissantes qualités anesthésiques et analgésiques, mais déprimant peu les fonctions cardiaque et respiratoire. Elle est aussi connue pour ses effets psychomimétiques utilisés à des fins récréatives dans les *raves parties*. Alors qu'elle a été injustement contre-indiquée dans les troubles psychiques, des études récentes ont montré son intérêt dans le traitement des dépressions résistantes et dans les crises suicidaires où elle peut être efficace en quelques heures. Certaines études suggèrent qu'elle pourrait prévenir l'ESPT. Nous avons voulu vérifier si elle pouvait prévenir la survenue d'un état de stress post-traumatique (ESPT) en étant administrée à l'occasion d'une blessure de guerre.

Méthodes : Une étude rétrospective a été menée sur les soldats français rapatriés d'Afghanistan dans les hôpitaux militaires parisiens de 2010 à 2012. En incluant l'utilisation de kétamine (au début de la prise en charge) et le diagnostic d'ESPT (porté avec 2 ans de recul), nous avons aussi collecté les covariables pouvant induire une confusion statistique : un état de stress aigu (ESA), la gravité initiale (ISS), le score de Glasgow, la présence d'une blessure par « blast », d'un traumatisme crânien, de morts au combat associés à l'action, une amputation traumatique, l'administration de morphine et de midazolam, le nombre total d'interventions chirurgicales, des séquelles (esthétiques, sensorielles et physiques) et des douleurs chroniques. Les données ont été exploitées par analyse univariée, puis par analyse multivariée en régression logistique.

Résultats : 274 dossiers médicaux ont été analysés. 98 patients souffraient d'un ESPT (36 %). 89 blessés (32 %) ont reçu de la kétamine. En analyse univariée, la kétamine était associée à un plus grand nombre d'ESPT (RR : 2,8 $p < 0,00001$), mais en analyse multivariée, il n'y avait plus de lien indépendant significatif entre kétamine et ESPT. Les traumatismes crâniens (Odds ratio : 3, $p < 0,04$), le nombre d'interventions (OR : 1,2, $p = 0,02$) et l'ESA (OR : 18, $p < 0,0000001$) étaient les seuls facteurs de risque indépendants d'ESPT.

Discussion : Les patients ayant reçu de la kétamine n'ont pas développé plus d'ESPT ou d'ESA que le groupe contrôle. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature, qui ne comprennent que des études rétrospectives et aucun essai randomisé. Dans notre étude, la kétamine ne prévenait pas le développement d'un ESPT. La population militaire est intéressante, car elle est médicalement très encadrée, avec des visites avant et au retour de mission, ce qui améliore la collecte des données et autorise un suivi des troubles psychiques sur le long terme.

Conclusion : Des études prospectives restent à mener pour préciser ces résultats. La kétamine devrait être aussi évaluée, d'une part comme traitement des ESPT résistant aux autres traitements, à l'instar des dépressions résistantes et, d'autre part, comme traitement en urgence des ESA sévères, sur le modèle du traitement d'urgence de la crise suicidaire. En tout état de cause, la kétamine n'augmente pas le risque de stress post-traumatique.

Mots-clés : État de stress post-traumatique ; Etat de stress aigu ; Kétamine ; Service de Santé des Armées ; Blessés de guerre.

11. RESUME EN ANGLAIS

Background: Treating soldiers suffering from post-traumatic stress disorder (PTSD) is one of the priorities of the military Health Service. Key symptoms of this psychological disorder are nightmares and "flashbacks" that can affect up to 40% of the war wounded. Ketamine (antagonist of the NMDA receptor) is a drug extensively used in war medicine for its potent analgesic and anesthetic qualities; it also has the advantage of not being depressant for the circulatory and respiratory functions. It is also known for its psychotomimetic effects used in rave parties. While it was counter-indicated for psychic disorders, recent studies have shown an interest in the treatment for resistant depression and suicidal crisis where it proceeds within a few hours. Several studies were in favor of a prevention of the PTSD. We decided to investigate whether ketamine could prevent the occurrence of a PTSD when used in a war wounded.

Methods: A retrospective study was conducted including French soldiers wounded in Afghanistan from 2010 to 2012. By including the use of ketamine (at the beginning of the treatment) and the PTSD diagnosis (diagnosis done within 2 years). We also collected data that could be factors of statistical confusion: acute stress states (ASS), initial severity (ISS), Glasgow score, head trauma, "blast", killed in action, amputations, use of morphine and midazolam, total number of surgeries, sequelae (aesthetic, sensory or physical) and chronic pain. The data were analyzed by univariate analysis and then by multivariate logistic regression analysis.

Results: 274 patients were analyzed, 98 were suffering from PTSD. 89 patients received ketamine. In univariate analysis ketamine was associated with a greater number of PTSD (ratio 2.8 $p < 0.00001$), but when ketamine was adjusted for other variables, there was no significant difference between PTSD and non-PTSD (control) groups. Head injuries (OR: 3, $p < 0.04$), number of surgeries (OR: 1.2, $p = 0.02$) and ASS (OR: 18, $p < 0.0000001$) were significant risk factors for PTSD.

Conclusion: According to data from the literature, ketamine does not increase the risk of PTSD; It does not diminish the risk of ASS and does not protect from subsequent development of PTSD among soldiers wounded in combat. Prospective studies remain to be carried out to confirm these findings. Ketamine should also be evaluated, first as a treatment for resistant PTSD, like resistant depression and also as an emergency treatment for severe ASS on the model of treatment of suicidal crisis.

Keywords: Posttraumatic stress disorder; Acute stress state; Ketamine; Military Health Service; Battle casualties.

LE MASSON Jean – La kétamine prévient-elle le stress post-traumatique ? Etude observationnelle rétrospective d'une cohorte de 274 blessés de guerre.

Thèse de doctorat en médecine - DES médecine générale - Année 2015 - N° 5090

Contexte : Soigner les soldats souffrant de stress post-traumatique est une des priorités du Service de Santé des Armées. Ce trouble psychique, dont le symptôme-clé est la réviviscence d'un événement traumatisant sous la forme de cauchemars et de flash-backs, pourrait affecter jusqu'à 40 % des blessés en opération. La kétamine est un antagoniste du récepteur NMDA très utilisé en médecine de guerre pour ses puissantes qualités anesthésiques et analgésiques, mais déprimant peu les fonctions cardiaque et respiratoire. Elle est aussi connue pour ses effets psychomimétiques utilisés à des fins récréatives dans les *raves parties*. Alors qu'elle a été injustement contre-indiquée dans les troubles psychiques, des études récentes ont montré son intérêt dans le traitement des dépressions résistantes et dans les crises suicidaires où elle peut être efficace en quelques heures. Certaines études suggèrent qu'elle pourrait prévenir l'ESPT. Nous avons voulu vérifier si elle pouvait prévenir la survenue d'un état de stress post-traumatique (ESPT) en étant administrée à l'occasion d'une blessure de guerre.

Méthodes : Une étude rétrospective a été menée sur les soldats français rapatriés d'Afghanistan dans les hôpitaux militaires parisiens de 2010 à 2012. En incluant l'utilisation de kétamine (au début de la prise en charge) et le diagnostic d'ESPT (porté avec 2 ans de recul), nous avons aussi collecté les covariables pouvant induire une confusion statistique : un état de stress aigu (ESA), la gravité initiale (ISS), le score de Glasgow, la présence d'une blessure par « blast », d'un traumatisme crânien, de morts au combat associés à l'action, une amputation traumatique, l'administration de morphine et de midazolam, le nombre total d'interventions chirurgicales, des séquelles (esthétiques, sensorielles et physiques) et des douleurs chroniques. Les données ont été exploitées par analyse univariée, puis par analyse multivariée en régression logistique.

Résultats : 274 dossiers médicaux ont été analysés. 98 patients souffraient d'un ESPT (36 %). 89 blessés (32 %) ont reçu de la kétamine. En analyse univariée, la kétamine était associée à un plus grand nombre d'ESPT (RR : 2,8 $p < 0,00001$), mais en analyse multivariée, il n'y avait plus de lien indépendant significatif entre kétamine et ESPT. Les traumatismes crâniens (Odds ratio : 3, $p < 0,04$), le nombre d'interventions (OR : 1,2, $p = 0,02$) et l'ESA (OR : 18, $p < 0,0000001$) étaient les seuls facteurs de risque indépendants d'ESPT.

Discussion : Les patients ayant reçu de la kétamine n'ont pas développé plus d'ESPT ou d'ESA que le groupe contrôle. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature, qui ne comprennent que des études rétrospectives et aucun essai randomisé. Dans notre étude, la kétamine ne prévenait pas le développement d'un ESPT. La population militaire est intéressante, car elle est médicalement très encadrée, avec des visites avant et au retour de mission, ce qui améliore la collecte des données et autorise un suivi des troubles psychiques sur le long terme.

Conclusion : Des études prospectives restent à mener pour préciser ces résultats. La kétamine devrait être aussi évaluée, d'une part comme traitement des ESPT résistant aux autres traitements, à l'instar des dépressions résistantes et, d'autre part, comme traitement en urgence des ESA sévères, sur le modèle du traitement d'urgence de la crise suicidaire. En tout état de cause, la kétamine n'augmente pas le risque de stress post-traumatique.

Mots-clés : *Etat de stress post-traumatique ; Etat de stress aigu ; Kétamine ; Service de Santé des Armées ; Blessés de guerre.*